



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Tesis doctoral

**Ictus isquémico por oclusión de gran vaso.
Utilidad de una escala para la selección
prehospitalaria de pacientes susceptibles de
trombectomía mecánica: Madrid-DIRECT**

JORGE RODRÍGUEZ PARDO DE DONLEBÚN

Madrid 2021



**Ictus isquémico por oclusión de gran vaso.
Utilidad de una escala para la selección
prehospitalaria de pacientes susceptibles de
trombectomía mecánica: Madrid-DIRECT**

Tesis Doctoral presentada por el licenciado

JORGE RODRÍGUEZ PARDO DE DONLEBÚN

para optar al grado de **DOCTOR**

Directores:

Dra. BLANCA FUENTES GIMENO

Profesora asociada, Departamento de Medicina, UAM
Jefe de Sección, Servicio de Neurología. Centro de Ictus.

Hospital Universitario y La Paz, IdiPaz

Prof. EXUPERIO DÍEZ TEJEDOR

Catedrático de Neurología, Departamento de Medicina, UAM

Jefe de Servicio de Neurología. Centro de Ictus.

Hospital Universitario La Paz, IdiPaz

Madrid, 2021



Dra. Blanca Fuentes Gimeno, Doctora en Medicina, Prof. Asociada en la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ y **Prof. Exuperio Díez Tejedor**, Catedrático de Neurología, Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado **“Ictus isquémico por oclusión de gran vaso. Utilidad de una escala para la selección prehospitalaria de pacientes susceptibles de trombectomía mecánica: Madrid-DIRECT”** ha sido realizado por Don Jorge Rodríguez Pardo de Donlebún bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis para alcanzar el grado de Doctor en la Universidad Autónoma de Madrid.

Madrid,

Fdo:

Fdo:

Dra. Blanca Fuentes Gimeno

Prof. Exuperio Díez Tejedor

Quiero dedicar este trabajo en primer lugar a mi esposa, Marita, por apoyarme en todo momento y de forma incondicional durante todos estos años; por ayudarme a cumplir mis metas, sacrificando su tiempo; por su paciencia, para entenderme y acompañarme siempre.

A mis padres, por inculcarme la pasión por la medicina, motivarme y celebrarme desde mi más tierna infancia hasta hoy con el mismo entusiasmo.

A mi familia, y a los de siempre, que me han acompañado en todo este camino.

Agradecimientos

A la Dra. Blanca Fuentes y el Prof. Exuperio Díez Tejedor, por guiarme, acompañarme, y empujarme en mi desarrollo profesional más allá de mis aspiraciones, y por su lucha constante para que los trabajos contenidos en esta tesis salieran adelante.

A la Dra. Patricia Martínez Sánchez, eterna tutora de residentes y principal responsable de mi motivación para la estadística y la producción científica.

A mis compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz, y de los hospitales de La Princesa, Ramón y Cajal, Gregorio Marañón, Clínico San Carlos, Puerta de Hierro, 12 de Octubre, Rey Juan Carlos y Fundación Alcorcón por su colaboración en este proyecto.

A los compañeros del SUMMA-112, especialmente al Dr. Nicolás Riera, sin cuyo interés y dedicación este trabajo no habría sido posible.

A los miembros del Foro Ictus Madrid, y los colaboradores del Plan de Atención al Ictus de la Comunidad de Madrid.

A los profesionales del Sistema Madrileño de Salud que trabajan cada día por mejorar la calidad de vida de sus conciudadanos.

Y por supuesto a los pacientes con ictus y sus familiares, por su colaboración durante el proceso asistencial.

Resumen	1
Introducción	11
1. Ictus: definición y tipos	13
2. Epidemiología	14
2.1. El ictus en el mundo	14
2.2. El ictus en España	14
3. El ictus agudo	15
3.1 Características clínicas	15
3.2 Unidades de ictus	16
3.3 Terapias de reperfusión en el ictus isquémico	16
3.4 El código ictus	19
3.5 Paradigmas de derivación: drip and ship y mothership	23
3.6 Continuidad asistencial. Organización y limitaciones	25
3.7 Experiencia del modelo drip and ship en la Comunidad de Madrid	26
4. Escalas para la evaluación del ictus agudo	27
4.1 Escalas prehospitalarias: Identificación del paciente con ictus	27
4.2 Escalas prehospitalarias: Identificación del paciente con ictus por OGV	28
4.3 Escalas prehospitalarias: Identificación del paciente susceptible de beneficiarse de TM	35
4.4 Contraindicaciones para la TIV como criterio de derivación	37
Hipótesis y objetivos	39
Hipótesis	41
Objetivos	42
Métodos y resultados	43

Artículo número 1:	47
The Direct Referral to Endovascular Center criteria: a proposal for prehospital evaluation of acute stroke in the Madrid Stroke Network <i>European Journal of Neurology</i> . 2017. 24:509-515	
Artículo número 2:	56
Prehospital selection of thrombectomy candidates beyond large vessel occlusion: M-DIRECT scale <i>Neurology</i> . 2020. 94:e851-e860	
Artículo número 3:	69
Contraindications to intravenous thrombolysis in prehospital triage of thrombectomy candidates <i>European Journal of Neurology</i> . 2020. 27:2439-2445	
Discusión	80
Descentralización y desarraigo	82
Complejidad de las escalas prehospitalarias	83
Estudios de validación	85
El valor de la presión arterial como clasificador	86
Influencia de la edad en el tratamiento del ictus agudo	87
Contraindicaciones para TIV en la derivación prehospitalaria	90
Cambio de paradigma en el Plan Ictus Madrid	91
Perspectivas futuras: oclusión de vaso mediano (OVMe)	92
Limitaciones	92
Conclusiones	94
Bibliografía	98
Anexos	113

Abreviaturas y acrónimos

3I-SS: 3-item stroke scale

AB: arteria basilar

ACA: arteria cerebral anterior

ACI: arteria carótida interna

ACM: arteria cerebral media

ACP: arteria cerebral posterior

ADN: ácido desoxirribonucleico

AIT: ataque isquémico transitorio

CM: Comunidad de Madrid

COR: característica operativa del receptor

CPSS: Cincinnati prehospital stroke scale

CPSSS: Cincinnati prehospital stroke severity scale

DIRECT: direct referral to endovascular center

FAST-ED: field assessment stroke triage for emergency destination

HTM: hospital con capacidad de trombectomía mecánica

LAMS: Los Angeles motor scale

LAPSS: Los Angeles prehospital stroke scale

M-DIRECT: Madrid-direct to endovascular center

NIH: National Institutes of Health

NIHSS: National Institutes of Health stroke scale

OGV: oclusión de gran vaso

PAS: presión arterial sistólica

PASS: prehospital acute stroke severity

RACE: rapid arterial occlusion evaluation

RACECAT: direct transfer to an endovascular center compared to transfer to the closest stroke center in acute stroke patients with suspected large vessel occlusion

Ref: reference

RM: resonancia magnética

rt-PA: activador del plasminógeno tisular recombinante

SAMUR: servicio de asistencia municipal de urgencias y rescates

sNIHSS-EMS: shortened NIHSS for emergency medical services

SUMMA-112: servicios de urgencias médicas de Madrid

TC: tomografía computarizada

TIV: trombólisis intravenosa

TM: trombectomía mecánica

UI: unidad de ictus

VPG: precisión global

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

RESUMEN

Introducción

El ictus es la primera causa de discapacidad en el mundo y la segunda causa de mortalidad en España, la primera en mujeres. La implantación de unidades de ictus (UI) y la trombólisis intravenosa (TIV) han permitido aumentar la supervivencia y mejorar el pronóstico funcional de los pacientes con ictus de forma muy significativa desde finales del siglo pasado. En la última década, el desarrollo de las técnicas de trombectomía mecánica (TM) para el tratamiento de los pacientes con ictus isquémico debido a oclusión de gran vaso (OGV), ha supuesto un nuevo hito terapéutico para este grupo de pacientes, que hasta entonces tenían escasas probabilidades de supervivencia e independencia funcional. Esta técnica, sin embargo, ha supuesto también un gran reto organizativo para las distintas redes de atención al ictus. Si bien el uso de la TIV se ha conseguido extender entre los centros que atienden a pacientes con ictus agudo, el tratamiento mediante TM requiere una infraestructura más compleja, personal de diferente cualificación, y la puesta en marcha de nuevos equipos multidisciplinarios. Hasta entonces, estaba establecido que los pacientes con ictus agudo fueran trasladados a la UI más cercana, sin embargo, la TM solo estaba disponible en ciertos hospitales, y sujeta a un calendario y unos horarios de funcionamiento determinados. Ante la creciente evidencia de la efectividad de la TM en los últimos años y los avances en la detección cada vez más precoz de la OGV, se ha hecho imperativo por parte de las administraciones sanitarias dar una respuesta rápida y eficaz a la creciente demanda de tratamiento con TM. Para ello se han planteado dos modelos fundamentales de funcionamiento: (a) priorizar el traslado de todos los pacientes con sospecha de código ictus directamente a un hospital con capacidad de TM (HTM) para dar la oportunidad desde el principio de recibir tanto TIV como TM, modelo conocido como *mothership*; o (b) priorizar el traslado de los pacientes a la UI más cercana

para una rápida valoración y administración de TIV, y solo en caso necesario derivarle a un HTM, evitando así la sobrecarga de este último, modelo conocido como *drip and ship*. En la Comunidad de Madrid (CM), un entorno de alta concentración poblacional con varios hospitales relativamente próximos, pero con servicios descentralizados y una capacidad limitada en todos los hospitales, era necesaria una herramienta que mejorase el funcionamiento de la red de ictus. Siguiendo el modelo *drip and ship* se había puesto de manifiesto un enorme aumento de los traslados secundarios urgentes hacia los HTM, resultando muchos de ellos fútiles, pues el paciente en ocasiones no se consideraba susceptible de TM tras su llegada. A medida que aumentaba la demanda de tratamientos era patente que el sistema vigente corría riesgo de colapsar. El resto del mundo tampoco era ajeno a este problema, y en los últimos años se habían desarrollado las primeras escalas prehospitalarias con el objetivo de identificar a los pacientes con ictus con mayor probabilidad de OGV desde la primera atención. Basándose en una exploración neurológica elemental, estas escalas permitían identificar los ictus más graves. Sin embargo, existían serias dudas sobre su verdadera efectividad para identificar aquellos pacientes con OGV que fueran finalmente tratados con TM, y la adherencia de los servicios de emergencias era aún escasa. Era por tanto necesario mejorar las escalas prehospitalarias existentes para crear un sistema que sea lo suficientemente sencillo para poder ser utilizado por cualquier médico de emergencias prehospitalarias, así como lo suficientemente completo para detectar con suficiente precisión a los pacientes susceptibles de beneficiarse de la TM y no colapsar los HTM existentes.

Hipótesis y objetivos

Dado que las escalas prehospititarias existentes presentan importantes limitaciones en la identificación de pacientes con OGV que sean finalmente tratados con TM, pensamos que la integración de nuevos datos (demográficos, contraindicaciones para TIV, constantes vitales) junto a la exploración neurológica en una nueva escala prehospitatoria, contribuiría a una mejor identificación de estos pacientes. Esta mayor precisión en la derivación prehospitatoria de pacientes con OGV susceptibles de TM, permitiría optimizar el proceso asistencial del código ictus aumentando su eficacia y eficiencia desde la primera atención; reduciendo los tiempos hasta el tratamiento y los traslados secundarios; minimizando la sobrecarga de los HTM, sin reducir el porcentaje de pacientes tratados. Para demostrar esta hipótesis, nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Desarrollar una escala prehospitatoria para pacientes con ictus, incorporando datos demográficos y clínicos, se adapte a las necesidades de una red de ictus en términos de sensibilidad y especificidad en la identificación de pacientes susceptibles de beneficiarse de TM, garantizando la simplicidad y accesibilidad para los servicios de emergencias prehospitarios.
2. Establecer unos criterios de derivación directa de pacientes con código ictus prehospitario a los HTM, en base a la evaluación mediante la escala clínica desarrollada y otros determinantes con valor predictivo para TM como las contraindicaciones de TIV.
3. Evaluar el impacto de la implantación del nuevo sistema de derivación en la asistencia a los pacientes con ictus y su pronóstico funcional, así como de la eficiencia del sistema en términos de traslados secundarios, los tiempos al tratamiento, y la tasa de tratamientos.

Material y métodos

El trabajo se ha desarrollado de forma secuencial en las siguientes fases:

1. Fase de diseño: análisis retrospectivo de los datos demográficos y clínicos de los pacientes ingresados en el Centro de Ictus del Hospital Universitario La Paz durante el año 2014, considerando además las diferentes variables clínicas disponibles para los servicios de emergencia prehospitalarios: (a) puntuación en la escala RACE (Rapid Arterial occlusion Evaluation), validada en los servicios de emergencia extrahospitalarios de Cataluña, derivada de la puntuación NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) en la exploración neurológica del paciente a su llegada al hospital; (b) edad, (c) presión arterial (primer valor disponible), (d) existencia de fibrilación auricular (primer electrocardiograma disponible). Análisis bivariantes para evaluar la asociación de cada uno de los parámetros con la realización de TM y análisis de las curvas de Característica Operativa del Receptor (COR) para determinar el punto de corte de mayor discriminación para la suma de los parámetros que muestren una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la indicación de TM. Al conjunto de estos parámetros los llamamos criterios DIRECT (*Direct Referral to Endovascular CenTer*).
2. Validación de los criterios DIRECT en una cohorte prospectiva de pacientes consecutivos atendidos entre el 1 y el 21 de junio de 2015 en las 9 unidades de ictus de la CM. Comparación de la mejoría neta de reclasificación de los criterios DIRECT frente a la escala RACE.
3. Perfeccionamiento: en una siguiente fase, análisis individual de los ítems de la NIHSS contenidos en la escala RACE para evaluar su capacidad de discriminación, mediante el índice de mejoría neta de reclasificación en la muestra del estudio anterior. Los

parámetros con mayor capacidad de discriminación junto con los demás criterios DIRECT se integran en una nueva escala, “Madrid-DIRECT”.

4. Implementación:

- a. Validación prospectiva en un nuevo estudio multicéntrico en la CM en la que los Servicios de Urgencias Médicas de Madrid (SUMMA-112) evalúan la escala Madrid-DIRECT en los pacientes atendidos de forma consecutiva como código ictus en un periodo de 16 semanas entre marzo y junio de 2016, con la colaboración de los HTM de la CM. Análisis de las variables demográficas, clínicas, tiempos de atención, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, traslados interhospitalarios y pronóstico funcional. Estudio comparativo entre dos cohortes: (a) pacientes atendidos en condiciones ideales: traslado directo a un HTM, siendo éste además el hospital más cercano (cohorte *mothership*), y (b) pacientes derivados en función de la puntuación Madrid-DIRECT bien al hospital más cercano o a un HTM distante (cohorte M-DIRECT).
- b. Evaluación de potenciales modificadores de la rentabilidad diagnóstica de la escala: análisis secundario de las contraindicaciones para TIV reflejadas por el SUMMA-112, comparando en las cohortes del estudio previo la existencia de contraindicaciones y los tratamientos aplicados.

Resultados

1. Fase de diseño: se incluyeron en el estudio retrospectivo un total de 317 pacientes. Una mayor puntuación en la escala RACE, una menor presión arterial sistólica (PAS) inicial, y menor edad se asociaron de forma estadísticamente significativa con la indicación de TM. Tras la realización de las curvas COR se establecieron como criterios de derivación directa (criterios DIRECT) la coexistencia de una puntuación en la escala RACE ≥ 5 , PAS < 190 mmHg y edad ≤ 80 años, con una sensibilidad del 74%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo (VPP) del 43%, valor predictivo negativo (VPN) del 98% y precisión global (VPG) del 91% para TM. Además se estimó una reducción de traslados secundarios urgentes para TM del 75%.
2. Validación prospectiva: Los criterios DIRECT, aplicados a una cohorte prospectiva de 153 pacientes de 9 centros de la CM, obtuvieron una sensibilidad del 68%, especificidad del 84%, VPP del 42%, VPN del 94% y VPG del 82% para TM. La reducción estimada de traslados secundarios urgentes para TM con la aplicación de estos criterios fue del 78%. La sobrecarga estimada para los HTM fue de 1 – 4 pacientes por semana. La mejoría neta de reclasificación de los criterios DIRECT frente a la escala RACE fue de +17,6%, a expensas de una mayor especificidad.
3. Perfeccionamiento: El análisis pormenorizado de los ítems de evaluación clínica demostró que aquellos con mayor capacidad de discriminación fueron la presencia de anosognosia o asomatognosia (VPG 83%), la paresia grave de extremidad superior (VPG 77%), la afasia grave (VPG 76%), la desviación de la mirada (VPG 74%) y la paresia grave de extremidad inferior (VPG 73%). Estos datos de la exploración clínica se integraron en la escala Madrid-DIRECT (1 punto por cada ítem presente) junto con la PAS (-1 punto por cada 10mmHg por encima de 180mmHg) y la edad del paciente (-1 punto por cada año a partir de 85, salvo en pacientes con situación basal excelente).

4. Implementación:

- a. En un estudio de cohortes prospectivo se incluyeron 541 pacientes consecutivos atendidos por el SUMMA-112 como código ictus extrahospitalario en la CM durante un periodo de 16 semanas. Se compararon los diagnósticos finales, la tasa de tratamientos y el pronóstico funcional a los tres meses de los pacientes tratados con TM de una cohorte formada por los pacientes atendidos en condiciones “ideales”: trasladados directamente a un HTM siendo además éste el hospital más cercano (cohorte *mothership*, $n = 214$), con los de una cohorte cuyo destino inicial estuvo determinado por la puntuación en la escala Madrid-DIRECT evaluada por el SUMMA-112: a la UI más cercana si la puntuación era <2 o al HTM más cercano si el resultado era ≥ 2 (cohorte M-DIRECT, $n = 327$). En la cohorte M-DIRECT, 227 (69,4%) pacientes fueron trasladados a la UI más cercana, y solo 24 (10,6%) requirieron un traslado secundario a un HTM. Los otros 100 pacientes (30,6%) fueron trasladados directamente al HTM. La escala M-DIRECT demostró una sensibilidad del 79%, especificidad del 82% y VPN del 53% para TM. En comparación con la cohorte *mothership*, no hubo diferencias significativas en las tasas de tratamiento (tasas de TM 31,5% vs 30,9%), o independencia a los 3 meses (ERm <3 61,5% vs 50,2%), pese a que solo el 38% de la cohorte M-DIRECT requirió ingreso en un HTM frente al 100% de la cohorte *mothership*.
- b. Por último, el análisis de subgrupos demostró que la existencia de contraindicaciones para TIV en el momento de la atención por SUMMA-112 no influye de forma significativa en la tasa de OGV ni TM (tasas de TM 18,1% vs 21% en aquellos sin contraindicaciones de TIV), ni en la muestra global ni en función de la puntuación en la escala M-DIRECT.

Conclusiones

1. La edad menor de 85 años, la presión arterial sistólica menor de 181mmHg, y determinados signos de la exploración neurológica (desviación de la mirada, afasia sensitiva, hemiparesia grave, anosognosia y asomatognosia), se asocian a mayor probabilidad de recibir TM, con una sensibilidad del 79%, especificidad del 82% y valor predictivo positivo del 53%.
2. La escala Madrid-DIRECT es la primera escala específicamente diseñada para la identificación de pacientes con ictus isquémico por OGV susceptibles de beneficiarse de TM. La implantación de un sistema de derivación prehospitalaria basado en la puntuación Madrid-DIRECT (<2 puntos, a la UI más cercana; ≥ 2 puntos, al HTM más cercano) ha demostrado una alta adherencia y valor predictivo de TM, superior al de las escalas publicadas hasta la fecha, diseñadas para la identificación de pacientes con OGV. La existencia de contraindicaciones para la TIV no añade valor a la aplicación de la escala.
3. La derivación prehospitalaria de pacientes con sospecha ictus agudo basada en la escala Madrid-DIRECT mejora la accesibilidad de los pacientes al tratamiento mediante TM, reduciendo drásticamente la necesidad de traslados secundarios urgentes, así como la sobrecarga de los HTM, sin detrimento de los tratamientos realizados, del tiempo al tratamiento ni de la evolución de los pacientes que la reciben.

INTRODUCCIÓN

1. Ictus: definición y tipos

El ictus se define como un trastorno de la circulación cerebral que altera el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. (1) El término *ictus* proviene del latín “golpe”, haciendo referencia al carácter súbito de la instauración de la enfermedad.

Dentro del concepto de ictus, se distinguen dos tipos fundamentales según su mecanismo de producción: el ictus isquémico, en el que existe un defecto en el aporte circulatorio al encéfalo, y el ictus hemorrágico, en el que existe una extravasación de sangre encefálica, generalmente secundaria a la ruptura de un vaso sanguíneo.

El ictus isquémico puede ser transitorio si el aporte circulatorio se restablece antes de que se produzcan lesiones tisulares objetivables y se obtiene una recuperación clínica completa en las primeras horas, lo que conocemos como ataque isquémico transitorio (AIT). Si por el contrario se ha producido una lesión en el parénquima encefálico, hablaríamos de isquemia establecida o infarto cerebral.

El ictus hemorrágico implica siempre la demostración de extravasación de sangre mediante pruebas de neuroimagen o análisis del líquido cefalorraquídeo, independientemente de la expresividad y duración de los síntomas. Se clasifican según su localización en hemorragia subaracnoidea o intracerebral, y dentro de ésta se distinguen las localizaciones profunda (sustancia blanca y núcleos basales), lobular, cerebelosa, intraventricular o del tronco cerebral.

2. Epidemiología

2.1 El ictus en el mundo

En 2017, se estimó la prevalencia global de ictus en 104,2 millones de personas en 195 países, siendo el 80% isquémicos y el 20% hemorrágicos. (2) La incidencia estimada es de 220 ictus por cada 100.000 habitantes al año en todo el mundo. La distribución por sexos es similar hasta los 80 años, a partir de entonces existe una mayor prevalencia en mujeres, que se hace más significativa a mayor edad. Aproximadamente el 10% de los ictus ocurre en adultos menores de 50 años. Su incidencia aumenta con la edad, ocurriendo el 17% de los ictus en mayores de 85 años. Cada año se producen más de 6 millones de fallecimientos en todo el mundo a causa del ictus.

Por otra parte, el ictus es una de las principales causas de discapacidad, estimándose en 2010 la pérdida de 102,2 millones de años de vida ajustados a discapacidad en todo el mundo. En Europa, para el año 2047 se estima un aumento de la incidencia de ictus y una reducción significativa de la mortalidad, lo que resultaría en un aumento de la prevalencia del 27%. (3)

2.2 El ictus en España

La incidencia de ictus en España es de 187,4 casos por cada 100.000 habitantes al año. (4) La distribución por sexos es ligeramente superior en hombres (54,6%) salvo en edades superiores a 80 años donde la proporción de mujeres es significativamente mayor, en gran parte explicada por una mayor esperanza de vida en mujeres. (5) El ictus es la segunda causa de muerte en España, la primera en mujeres, produciéndose al año cerca de 27.000 defunciones por este motivo. (6) La mortalidad es significativamente mayor en mayores de 65 años (15%) que en pacientes más jóvenes (6%). Más de la mitad de los pacientes con ictus tienen grandes dificultades para realizar sus actividades cotidianas y

más de un tercio perciben su estado de salud como malo o muy malo. (7,8) El coste total asociado al ictus en España incluyendo el gasto sanitario y la pérdida de productividad se estima en 3.557 millones de euros. (4)

3. El ictus agudo

3.1 Características clínicas

Clínicamente, el ictus se expresa como un déficit neurológico brusco, relativo al área del encéfalo afectada. Los síntomas más frecuentes son la pérdida de fuerza o sensibilidad de un lado del cuerpo (incluyendo la cara), dificultad para hablar o comprender el lenguaje, pérdida de campo visual, inestabilidad o torpeza de extremidades. Estas características clínicas pueden orientar a la localización y extensión del ictus, pero no a su naturaleza, es decir, el ictus isquémico y el hemorrágico son por lo general imposibles de distinguir por su sintomatología. Únicamente en algunos tipos de hemorragia, como la hemorragia subaracnoidea, se identifica la cefalea muy intensa asociada a vómitos como síntomas típicos. Dentro del ictus isquémico, existen datos que pueden orientar a una afectación de vasos pequeños y profundos, como son los infartos lacunares, si el déficit es únicamente de fuerza y/o sensibilidad, o a una afectación de gran vaso si la sintomatología es muy florida e incluye funciones corticales (como el lenguaje o la visión). Asimismo, los ictus pueden presentarse con síntomas muy leves, lo cual hace aún más difícil su identificación y caracterización en el examen clínico. Por otra parte, existen ciertas patologías que pueden producir síntomas idénticos a los de un ictus, como la migraña con aura, las crisis epilépticas o la hipoglucemia. Por ello, es fundamental realizar una exhaustiva anamnesis y exploración para una orientación diagnóstica acertada, pues las implicaciones en el manejo, como veremos a continuación, son cruciales.

3.2 Unidades de ictus

El tratamiento del ictus ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas. Uno de los avances más significativos en este campo fue la creación de Unidades de Ictus (UI), instalaciones dedicadas a la monitorización y tratamiento de pacientes con ictus, atendidas por especialistas en neurología. Su implantación en la década de 1990 demostró mejorar el pronóstico de los pacientes en términos de mortalidad y dependencia, y sus beneficios siguen siendo indiscutibles hoy en día. (4) Desde entonces se han establecido en España al menos 75 UI que vertebran los cuidados iniciales de esta enfermedad. Tanto los pacientes con infarto cerebral, como aquellos con hemorragia cerebral o ataques isquémicos transitorios de alto riesgo se benefician de la estancia en una UI en la fase inicial de la enfermedad.

3.3 Terapias de reperusión en el ictus isquémico

Como se ha mencionado anteriormente, el ictus isquémico se produce por el cese de flujo sanguíneo a un área cerebral. El flujo cerebral normal se encuentra en torno a 60mL/min por cada 100g de tejido. Por debajo de 25mL/min (oligohemia) se empiezan a objetivar alteraciones significativas en la actividad eléctrica cerebral en forma de lentificación electroencefalográfica, silenciándose por debajo de 18mL/min (umbral de fallo eléctrico). Por debajo de 8mL/min se produce una alteración de la homeostasis celular (umbral de fallo de membrana), con liberación masiva de potasio y fracaso de la viabilidad neuronal. Entre estos dos umbrales (8-18mL/min/100g) se encuentra la llamada área de penumbra isquémica o “tejido salvable”, haciendo referencia a que una restauración a tiempo del flujo sanguíneo cerebral normal en la zona de penumbra podría evitar la muerte neuronal y restablecer su función. (9) El objetivo de las terapias de reperusión es conseguir el restablecimiento del flujo en el menor tiempo posible para reducir al máximo la lesión tisular.

Trombólisis intravenosa (TIV)

Habitualmente, el cese de flujo cerebral se produce por la obstrucción de la arteria que nutre el territorio afectado, por la formación de un trombo in situ o por una embolia desplazada por el torrente sanguíneo desde otro lugar del sistema circulatorio. Si bien el organismo humano posee mecanismos que permiten la disolución de estos coágulos de forma fisiológica, conocido como fibrinolisis, habitualmente ésta no ocurre con la premura e intensidad que se requiere para evitar la instauración de una lesión cerebral tras un ictus isquémico. Por ello, se han desarrollado fármacos que llevan a cabo este proceso de fibrinolisis de forma acelerada. El más extendido hasta el momento en el tratamiento del ictus isquémico es el activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA). Este fármaco, una glicoproteína creada mediante ingeniería genética a partir de células de hámster modificadas con ADN de melanoma humano, activa la conversión del plasminógeno a plasmina en la superficie de los trombos y émbolos, la cual cataliza la degradación de la fibrina, lisándolos. Además de en el infarto cerebral, también se utiliza en el infarto agudo de miocardio y en el tromboembolismo pulmonar.

Su aplicación en el ictus isquémico se extendió desde 1995 tras demostrar su seguridad y eficacia en un ensayo clínico en el que se administró rt-PA vía intravenosa a pacientes con infarto cerebral de menos de 3 horas de evolución, (10) si bien hasta 2002 no fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento. Actualmente, la TIV es el pilar fundamental del tratamiento del ictus isquémico agudo en todo el mundo, pudiéndose administrar en las primeras 4,5 horas desde el inicio de los síntomas y en casos seleccionados de inicio desconocido. (11) La principal ventaja de este tratamiento es su amplia disponibilidad y facilidad de administración.

Trombectomía mecánica (TM)

El siguiente hito en las técnicas de perfusión llega de la mano de los dispositivos de extracción de trombos in situ mediante cateterismo arterial. De forma análoga a como sucede en la perfusión del infarto agudo de miocardio, estos dispositivos permiten restablecer el flujo de la arteria obstruida mediante la aspiración o la extracción mecánica del trombo mediante un *stent*. Si bien las técnicas de trombectomía venían ensayándose en el infarto cerebral desde la década de los 2000, no fue hasta 2015 cuando su uso se estableció en la primera línea del tratamiento del ictus isquémico agudo por oclusión de gran vaso (OGV) junto con la TIV, tras la publicación de una serie de ensayos clínicos aleatorizados que demostraban su seguridad y eficacia en la reducción de la morbimortalidad de los pacientes incluidos. (12–16) La limitación fundamental de esta técnica es que se ha probado únicamente en pacientes con OGV, inicialmente solo en arteria carótida interna (ACI) terminal u origen de arteria cerebral media (ACM). Aunque actualmente se ha ampliado su indicación para la oclusión de otras arterias cerebrales como el segmento M2 de ACM o la arteria basilar (AB), su uso en otros casos de oclusión vascular como la arteria cerebral anterior (ACA), la arteria cerebral posterior (ACP), o el segmento M3 de la ACM, se limita a casos seleccionados dado la dificultad técnica que supone. A diferencia de la TIV, la TM no es aplicable en pacientes en los que no se ha podido demostrar una oclusión arterial en las pruebas de neuroimagen (por ejemplo, en caso de infarto lacunar u oclusión de ramas arteriales muy distales). Existe también una importante limitación en cuanto a los recursos humanos y la infraestructura que requiere. Es necesaria una sala de intervencionismo vascular, facultativos expertos en esta técnica, anestesistas, técnicos y personal de enfermería especializados en intervencionismo vascular, todo ello disponible únicamente en algunos hospitales de tercer nivel, a los que nos referiremos en adelante como hospitales de TM (HTM). La ventaja fundamental de

este tratamiento es una ventana de tratamiento más amplia que la de la TIV (6 horas desde el inicio de los síntomas y hasta 24 horas en casos seleccionados de inicio incierto), y sobre todo una reducción significativa de la mortalidad y dependencia en pacientes cuyo pronóstico sin tratamiento suele ser infausto.

3.4 El código ictus

Concepto

Como se ha mencionado anteriormente, en el tratamiento del ictus agudo el tiempo es fundamental. Diversos modelos teóricos han estimado que por cada minuto de isquemia mueren entre 0,6 y 2 millones de neuronas, lo que ha llevado a acuñar la expresión “tiempo es cerebro”. (17) En este sentido, es fundamental asegurar una respuesta rápida, eficaz y coordinada al paciente con ictus agudo, y es a este conjunto de actuaciones a lo que denominamos código ictus.

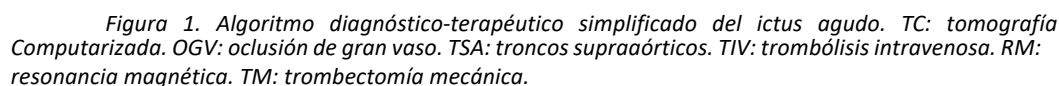
Criterios de activación

La definición de código ictus ha variado significativamente a lo largo del tiempo, paralelamente con la evidencia y las nuevas estrategias terapéuticas. En general debe activarse código ictus en todo paciente en el que una actuación inmediata se espera mejore significativamente su pronóstico, esto es, a grandes rasgos, pacientes previamente independientes en los que se sospeche hayan sufrido un ictus en las últimas 24 horas o de hora de inicio desconocida. La activación del código ictus puede producirse (idealmente) en la fase prehospitalaria cuando el paciente o sus familiares llaman a los servicios de emergencias refiriendo síntomas compatibles con ictus (código ictus prehospitalario), o una vez el paciente llega al hospital en caso de que no se haya identificado antes como ictus o haya sido trasladado por medios particulares (código ictus hospitalario). Otra

forma de código ictus es aquel que se activa cuando se identifica que un paciente que ya se encontraba ingresado en el hospital ha sufrido un ictus agudo (código ictus intrahospitalario). En el Anexo I se describe de forma detallada el procedimiento operativo del plan de ictus de la Comunidad de Madrid.

Proceso diagnóstico y orientación terapéutica

El diagnóstico del ictus agudo se basa fundamentalmente en la exploración clínica y las pruebas de neuroimagen (Figura 1). Ante la menor sospecha de un ictus agudo, debe procederse como si lo fuera mientras no se demuestre lo contrario, dado que el retraso en su tratamiento puede tener implicaciones pronósticas considerables. En primer lugar, es fundamental comprobar que no se trate de otra enfermedad que remede los síntomas de un ictus (*stroke mimics*, en inglés), como la hipoglucemia, la migraña con aura o las crisis epilépticas. A estas entidades nos referiremos en adelante como pseudoictus. (18) En algunos casos, como la hipoglucemia, basta una determinación de glucemia capilar para certificar el diagnóstico; en otros casos esta distinción puede ser más compleja, y es fundamental la anamnesis al paciente y sus acompañantes. Una vez se ha descartado razonablemente que se trate de un pseudoictus, la siguiente disyuntiva fundamental es conocer si se trata de un ictus isquémico o hemorrágico, que clínicamente pueden ser indistinguibles, pero su manejo es radicalmente distinto. En primer lugar, las terapias de reperusión solo son aplicables en los casos de ictus isquémico, y entre otros muchos aspectos, el control de la tensión arterial debe ser estricto en los casos de hemorragia cerebral, mientras que en el ictus isquémico se debe ser más laxo en las primeras horas para asegurar la perfusión cerebral.



Si no se objetivan datos de hemorragia, ha de asumirse que se trata de un ictus isquémico, pues en las primeras horas la TC cerebral puede ser estrictamente normal.

Ante la sospecha de ictus isquémico, en ausencia de contraindicaciones deberá administrarse la TIV en el menor tiempo posible.

El siguiente paso será valorar si el paciente requiere tratamiento mediante TM. Como hemos visto antes, la indicación de TM implica la demostración de OGV. Para ello será necesario realizar además del TC cerebral simple, una prueba de imagen vascular, generalmente mediante angio-TC que puede realizarse inmediatamente a continuación del TC simple. Existen además otras técnicas de imagen multimodal (como la resonancia magnética -RM- o el TC de perfusión) que permiten determinar la penumbra isquémica para ayudar a la toma de decisiones en los casos de largo tiempo de evolución o cronología incierta.

El código ictus en la Comunidad de Madrid

La Comunidad de Madrid (CM) ha estado en las últimas décadas en la vanguardia de la atención al ictus en España. Ya en los años 1990 se pusieron en marcha las primeras unidades de ictus, desarrollándose en la siguiente década el código ictus en colaboración con los servicios de emergencias prehospitalarias de forma paralela a la apertura de nuevas unidades. En 2005 se inicia la elaboración del primer Plan de Atención al Ictus de la CM, donde se establecen los criterios de código ictus y de TIV, los diferentes niveles asistenciales, y los objetivos del plan definidos mediante indicadores de salud, que serían publicados oficialmente en 2008. Estos criterios fueron evolucionando con la evidencia científica, gracias entre otras cosas a la participación de los hospitales de la CM en estudios nacionales e internacionales para el tratamiento del ictus agudo. El tratamiento con TM para pacientes seleccionados con OGV se recoge por primera vez en el protocolo de consenso de la CM a finales del año 2011. Inicialmente se crea un sistema rotatorio con tres hospitales de TM (Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Princesa), ampliándose en 2013 a dos nodos rotatorios

de guardia de tres centros cada uno (se constituye un nuevo nodo integrado por el Hospital Clínico San Carlos, que ya realizaba TM 24h/7d en su área sanitaria, Hospital Universitario 12 de Octubre y Hospital Universitario Puerta de Hierro). (19) Tras la publicación de los ensayos clínicos aleatorizados que demostraron en 2015 la seguridad y eficacia de la TM en pacientes con ictus isquémico por OGV, se actualiza el protocolo de la CM de forma acorde a las recomendaciones internacionales. (20) En ese momento la organización asistencial era de 9 hospitales con UI, 7 de ellos con capacidad de TM, distribuyéndose en los dos nodos antes mencionados de guardias rotatorias y además el Hospital Universitario Gregorio Marañón, con capacidad de ofrecer TM únicamente en horario laboral de 8 a 15h. Los otros dos centros con UI pero sin capacidad de TM eran el Hospital Universitario Fundación Alcorcón y el Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

3.5 Paradigmas de derivación: *drip and ship* y *mothership*.

Dada la heterogeneidad de los centros hospitalarios en nuestra geografía, y que no todos los hospitales pueden tratar todos los tipos de ictus, resulta fundamental que el paciente acuda directamente al centro que pueda ofrecerle todo el tratamiento que necesita, y en caso contrario será necesario trasladarlo (es lo que llamaremos en adelante traslado secundario) a otro centro más adecuado a sus necesidades. Estos traslados ocurrirán a grandes rasgos en las siguientes circunstancias (siempre que se cumplan los criterios de activación de código ictus):

- a) Pacientes con ictus agudo que se encuentren en un hospital sin UI, deberán trasladarse a un hospital con UI siempre que su situación clínica lo permita, salvo que aplique el criterio b.

- b) Pacientes con ictus isquémico agudo por OGV con indicación de TM que se encuentre en un hospital sin TM, deberán trasladarse a un HTM siempre que su situación clínica lo permita.

Tras la activación del Código ictus prehospitalario, existen dos modelos organizativos fundamentales, en función de si se prima la atención en el hospital más cercano o bien en el hospital de mayor nivel asistencial, conocidos como *drip and ship* (“gotero y traslado”) y *mothership* (“buque nodriza”) respectivamente (Figura 2). (21–25)

Drip and ship: Según este paradigma, el paciente con código ictus es trasladado siempre a la UI más cercana, para garantizar una atención especializada rápida, así como el tratamiento con TIV. Si el paciente requiere TM pero la UI más cercana no se encuentra en un HTM, es necesario un traslado secundario a un HTM. La ventaja de este sistema es un acceso más rápido a la TIV, y una mayor distribución de los casos de ictus entre las distintas UI de la región, limitando los ingresos en el HTM a aquellos pacientes con necesidad de TM. Los principales inconvenientes de este modelo son por un lado la necesidad de traslados secundarios urgentes para la mayoría de los pacientes que requieran TM, lo que pone en riesgo la eficacia del tratamiento debido al retraso en su aplicación y la pérdida de tejido salvable, y por otro la escasa eficiencia del proceso asistencial por el aumento del consumo de recursos que suponen estos traslados secundarios (ambulancias, repetición de pruebas de neuroimagen). (26,27)

Mothership: El modelo *mothership*, por el contrario, implica el traslado directo de todos los pacientes a los HTM, de forma que, en caso de requerir TM, no sea necesario un traslado secundario. La ventaja es un acceso más rápido a la TM y la eliminación de las complicaciones y gastos asociadas a los traslados secundarios. La gran desventaja es la sobresaturación del HTM en detrimento de otras UI que quedarían infrautilizadas.

Además, podría retrasarse la TIV tanto más cuanto más lejos se encuentre el HTM en comparación con la UI más cercana.

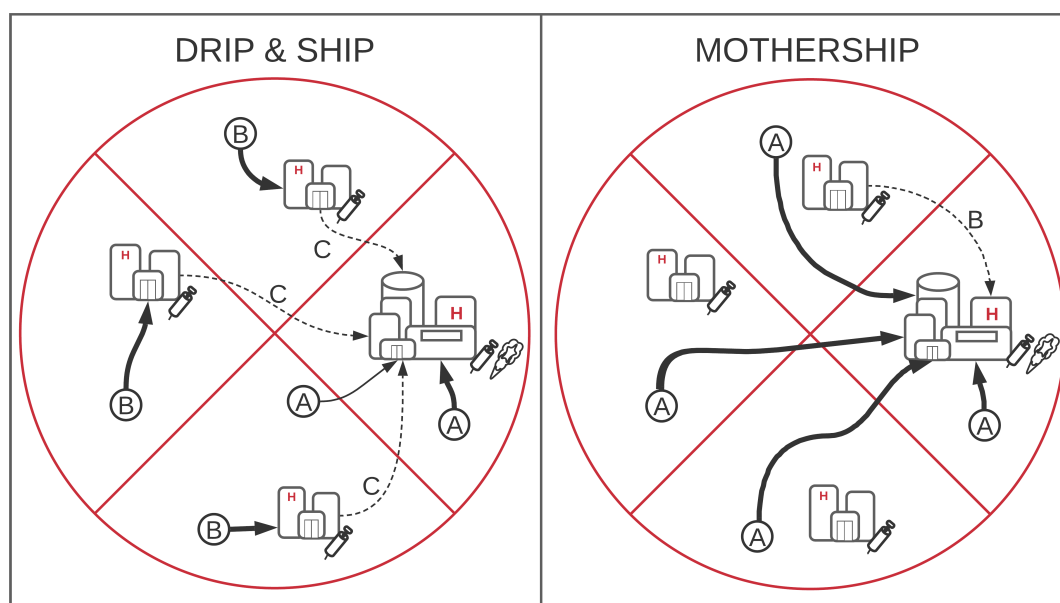


Figura 2. Modelos de derivación prehospitalaria en el código ictus. Panel izquierdo: A derivación directa al HTM de pacientes que se encuentren en su área de referencia, o en otra área si están más cerca del HTM que de su UI de referencia; B, derivación a la UI más cercana; C, traslado secundario a HTM solo si es necesario. Panel derecho: A, traslado directo al HTM de todos los pacientes; B, únicamente los pacientes con ictus intrahospitalario o que acudan por medios propios a una UI sin TM serían trasladados desde ésta a un HTM en caso de ser necesario.

3.6 Continuidad asistencial. Organización y limitaciones.

Aunque a menudo se otorga especial protagonismo a los tratamientos de reperusión y otros tratamientos en fase aguda del ictus por su condición de tiempo-dependiente, existe un largo y costoso proceso asistencial pasada esta primera fase. Las medidas de soporte, la prevención y tratamiento de eventuales complicaciones, la prevención secundaria y las terapias de rehabilitación influirán significativamente en el pronóstico vital y funcional de los pacientes. Este proceso de recuperación es largo y complejo, y requiere un abordaje multidisciplinar, que incluye cuidados de enfermería, fisioterapia, terapia ocupacional, nutrición, geriatría, psicología, entre otros. (28,29)

Además de los recursos sanitarios, es fundamental el papel de los trabajadores sociales para la gestión de ayudas, y otros agentes involucrados en garantizar la accesibilidad,

cuidados básicos, provisión de productos ortopédicos, etc. Dada la complejidad y duración de este proceso de atención continuada, a menudo esta se encuentra descentralizada. Es decir, si bien dentro de una red de ictus determinada los pacientes son trasladados a centros de mayor complejidad para el tratamiento en fase aguda, la continuidad de cuidados se gestiona a nivel local, generalmente lo más cerca posible del domicilio del paciente, para garantizar la accesibilidad y la adherencia del paciente al seguimiento, así como facilitar el apoyo familiar. Este aspecto, a menudo relegado a un segundo plano, es fundamental a la hora de abordar la organización de una red de ictus, pues el traslado de un paciente a un HTM que se encuentre lejos de su domicilio puede influir negativamente en su pronóstico debido al efecto del desarraigo (por ejemplo, por la dificultad para el acompañamiento familiar, o el retraso en la continuidad de cuidados). (30–32) Esto es especialmente significativo en aquellos pacientes que a pesar de haber sido trasladados a un HTM lejos de su domicilio, finalmente no se benefician del tratamiento con TM, pero sí sufren los efectos perjudiciales del desarraigo. Por tanto, evitar estos traslados fútiles resulta fundamental en la hora de diseñar una estrategia de derivación prehospitalaria.

3.7 Experiencia del modelo *drip and ship* en la Comunidad de Madrid

En la CM, el sistema de derivación de los pacientes con código ictus prehospitalarios desde el inicio de la TM se llevaba a cabo de acuerdo con el paradigma *drip and ship*, es decir, el paciente se trasladaba siempre a la UI más cercana. En caso de requerir TM, si la UI más cercana no se encontraba en un HTM, se gestionaba un traslado secundario urgente al HTM más próximo. Con este sistema, más del 60% de los pacientes en los que se valoraba la realización de TM requerían un traslado secundario. Además, de los pacientes trasladados, el 41% finalmente no recibía el tratamiento con TM, en la mayoría de los casos por mejoría clínica o criterios de neuroimagen, a menudo repetida en los

HTM cuando el paciente procedía de otro centro. (33) Estos datos ponían de manifiesto la ineficiencia del sistema, con un consumo significativo de recursos de transporte sanitario urgente y duplicidad en la hospitalización y las pruebas realizadas a la mayoría de los pacientes que requerían TM. A esto se suma un problema de saturación de camas de hospitalización y UI, ante el incremento significativo de activaciones de código ictus. Ya en 2015, a pesar de seguir un modelo *drip and ship* que facilitaba la distribución de los pacientes entre las distintas unidades, para el 10% de los código ictus atendidos no existía disponibilidad de camas en la UI correspondiente. (34) Por todos estos motivos, en el Plan de Atención al Ictus de la CM se debatieron las posibles medidas para mejorar el sistema de derivación prehospitalaria. En ese momento, una nueva herramienta estaba sonando con fuerza en la comunidad científica internacional, las escalas prehospitalarias.

4. Escalas para la evaluación del ictus agudo

Ya en los años 70 se desarrollaron las primeras escalas clínicas para valorar el déficit neurológico de pacientes con ictus en ensayos clínicos. (35) Sin embargo, la más exitosa comenzó su andadura en 1989 y no fue hasta 1995 que la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) se convirtió en unidad de medida universal para el déficit neurológico secundario al ictus. (36,37) Esta escala se compone de 11 ítems clínicos de diferente complejidad. En base a ella se han desarrollado muchas otras con diferentes objetivos.

4.1 Escalas prehospitalarias: Identificación del paciente con ictus

El primer escalón en el desarrollo de las escalas prehospitalarias para la evaluación del ictus fue la identificación de aquellos pacientes que estuvieran sufriendo un ictus de cualquier naturaleza, incluyendo los AIT. La clave de estas escalas, a diferencia de la NIHSS, era su simplicidad, de forma que pudiese ser evaluada por personal de urgencias

y emergencias sanitarias en el menor tiempo posible. Por este motivo la mayoría de las escalas desarrolladas con este fin constan únicamente de 3 o 4 ítems. Así, destacan como escalas pioneras la Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS, 1998) y la Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS, 1999). (38,39) Ambas tienen en común la evaluación de asimetría facial, fuerza de extremidades superiores y lenguaje. Además, incluían en su primera versión unos criterios preliminares para descartar pseudoictus como edad >45 años, ausencia de antecedentes de epilepsia y niveles adecuados de glucemia. Desde entonces y hasta la actualidad se han desarrollado numerosas escalas similares con estudios de validación que aunque con gran heterogeneidad han demostrado una alta sensibilidad (la mayoría en torno al 90%), si bien su especificidad es altamente dependiente de la prevalencia de ictus en la muestra con rangos entre el 33% y el 99% en las distintas escalas. (40)

4.2 Escalas prehospitalarias: Identificación del paciente con ictus por OGV

El siguiente escalón en el desarrollo de escalas ha venido de la mano de la TM, como paso lógico en la tarea de identificar lo antes posible a los pacientes que vayan a requerir a este tratamiento desde la primera valoración. Varias escalas ya existentes como la CPSS se adaptaron con este fin, (41) y nacieron otras nuevas como la Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE), desarrollada en España y administrada por los servicios de emergencias médicas de Cataluña. (42) Esta escala también es una versión simplificada de la NIHSS, aunque más compleja que la mayoría de las escalas prehospitalarias con puntuaciones entre 0 y 9. Todas estas escalas se fundamentan en la gravedad clínica de los síntomas neurológicos que presenta el paciente (p. ej. parálisis facial, debilidad de extremidades, alteración del lenguaje), de forma que a mayor gravedad, mayor probabilidad de presentar una OGV (Figura 3). Este planteamiento, aunque intuitivo, no permite por ejemplo, distinguir los ictus hemorrágicos (a menudo graves) de las OGV.

En la práctica, estas escalas identifican a los pacientes graves desde el punto de vista neurológico, para su derivación a un centro de mayor complejidad, pero no incorporan otros datos que permitan aproximar la naturaleza de los síntomas o la necesidad de tratamiento de reperusión, que es en definitiva lo que marca realmente la diferencia a la hora de determinar el centro al que debe ser trasladado el paciente.

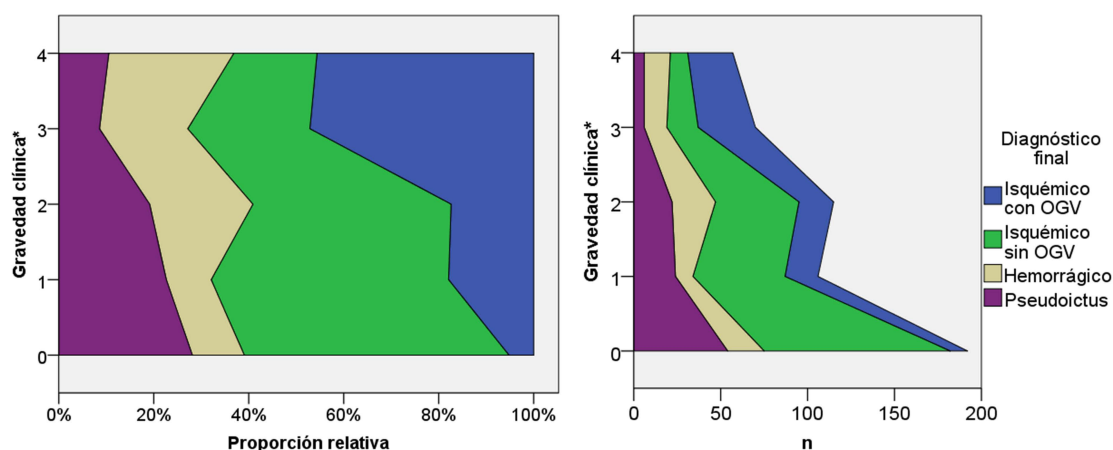


Figura 3. Distribución de los diagnósticos finales en una población de códigos ictus prehospitalarios en función de sus síntomas neurológicos. *La gravedad clínica está graduada según el número de síntomas neurológicos francos presentes (paresia grave de extremidad superior, paresia grave de extremidad inferior, desviación de la mirada, alteración del lenguaje o heminegligencia). OGV: oclusión de gran vaso.

Sesgos de desarrollo y validación

En los últimos años han proliferado las publicaciones destinadas a validar nuevas escalas para la identificación prehospitalaria de pacientes con OGV. Sin embargo, la gran mayoría contienen sesgos metodológicos que hacen poco fiable la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica habitual (Figura 4). A continuación se exponen algunos de ellos:

- Selección de pacientes en estudios retrospectivos: dado que el objetivo de la escala es identificar pacientes con ictus isquémico por OGV, se parte de una cohorte retrospectiva de pacientes con ictus isquémico demostrado, y se evalúa la escala. Si bien con este método puede aproximarse la sensibilidad de la prueba, la

especificidad de la misma queda completamente en entredicho, pues en ausencia de ictus hemorrágicos y pseudoictus en la población estudiada, no se puede determinar la interferencia que producirían estos casos en el valor predictivo de la prueba. Por razones obvias, una escala evaluada en una población seleccionada con una alta probabilidad pretest de OGV va a sobreestimar la especificidad y valor predictivo positivo comparado con el que tendría en una población no seleccionada. Este sesgo se ha llevado hasta el extremo en algunos estudios de validación, incluyendo únicamente pacientes tratados con TIV, (43) o incluso seleccionando pacientes con infartos cerebrales de circulación anterior para validar una escala cuyos ítems se basan en los déficits dependientes de la circulación anterior. (44)

- Patrón oro: uno de los inconvenientes principales que existen para un adecuado estudio de validación de una escala de estas características, es la dificultad de obtener un patrón oro. Es evidente que para evaluar si una prueba detecta pacientes con OGV, debe existir otra que sirva como referencia, y que determine por tanto en todos los pacientes del estudio si presentan OGV o no. Esta prueba de referencia podría ser el angioTC, con alta sensibilidad y especificidad y disponible en los centros destinados a la atención del ictus agudo. Sin embargo, el angioTC no deja de ser una prestación con sus indicaciones, contraindicaciones, posibles complicaciones, y un coste, por lo que no siempre se realiza, siendo imposible en muchos casos determinar con certeza la existencia o no de una OGV. Para evitar este sesgo, la mayoría de los estudios de validación han excluido a aquellos pacientes en los que no se disponía de angioTC o neuroimagen vascular. Como hemos comentado en el punto anterior, incluir únicamente a pacientes con

angioTC aumenta artificialmente la probabilidad pretest, pues obviamente se harán más angioTC a pacientes con sospecha de OGV que al resto de pacientes atendidos como posible ictus agudo. Una aproximación más adecuada a este problema sería incluir a todos los pacientes con diagnóstico definitivo y considerar que no existe OGV en aquellos en los que, a pesar de no disponer de imagen vascular, la presencia de otro diagnóstico hace altamente improbable que existiera además una OGV (por ejemplo, pacientes con hemorragia cerebral, pseudoictus, o infartos lacunares).

- Definición de OGV: En la mayoría de los estudios se ha definido OGV según el criterio de los ensayos clínicos aleatorizados de TM, esto es, ACI terminal y segmento M1 de la ACM. En otros estudios se han considerado también como OGV las oclusiones de otros segmentos como el M2 de la ACM o la AB. Esta diferencia es sustancial pues la sensibilidad y especificidad de la escala puede variar significativamente en función de la definición usada.
- ¿Son realmente prehospititarias? Muchas de las escalas publicadas con la intención de ser utilizadas por los servicios de emergencias prehospitarios han sido validadas a partir de cálculos de registros o valoraciones clínicas realizadas por neurólogos, personal de urgencias hospitalarias, etc. Por razones evidentes, no es posible asegurar su utilidad en el entorno prehospitalario pues los profesionales implicados tienen otra formación y otros recursos diferentes. Además, como hemos mencionado anteriormente, el ámbito de validación en muchos casos no ha sido prehospitalario sino una muestra retrospectiva hospitalaria bien caracterizada, que nada tiene que ver con la casuística de la primera atención. En

concreto, los pacientes con ictus en los que no se activa código ictus prehospitalario suelen presentar un mayor nivel de dependencia previa, síntomas más leves y mayor afectación de territorio posterior. (45)

En resumen, es imperativo que las escalas prehospitalarias, si bien pueden ser concebidas a partir de estudios retrospectivos, sean validadas de forma prospectiva, en un entorno realmente prehospitalario, incluyendo a toda la población que comprende el código ictus prehospitalario y sin filtrar por diagnósticos definitivos.

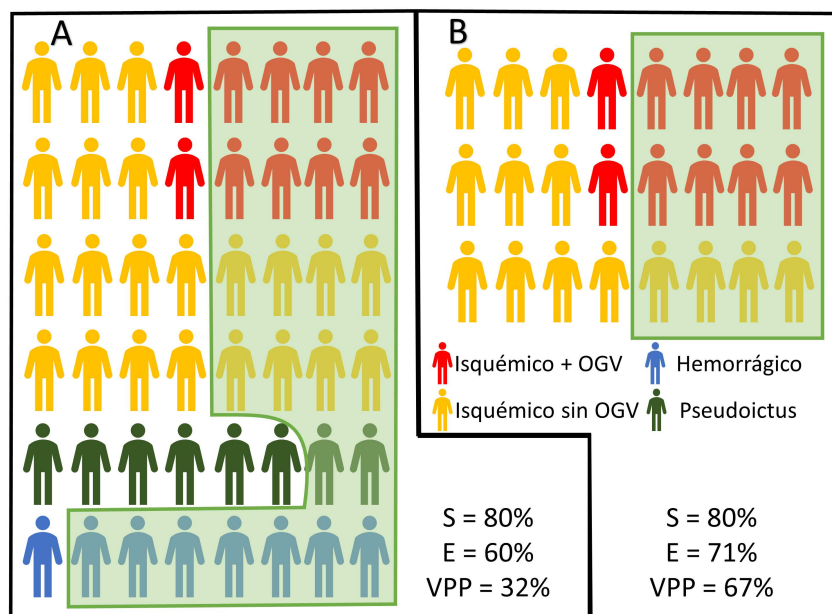


Figura 4. Aplicación de una escala prehospitalaria para detección de OGV en diferentes muestras poblacionales. El área sombreada en verde representa la población seleccionada por la escala. A: Población no seleccionada de códigos ictus prehospitalarios. B: Muestra extraída de la misma población donde solo se incluyen infartos cerebrales con imagen vascular disponible. OGV: oclusión de gran vaso; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo.

Defectos de los modelos teóricos

En la mayoría de los estudios se definen la sensibilidad y especificidad de una escala para determinar la capacidad de discriminación de OGV. Estos valores pueden ofrecer una aproximación al porcentaje de pacientes que idealmente deberían ser trasladados a un HTM. Sin embargo, no se analiza qué valores absolutos serían aceptables para la sostenibilidad del sistema. La sensibilidad deseable de una escala para la identificación prehospitolaria de pacientes con OGV debería superar el 80%, sin embargo los puntos de corte de las escalas existentes actualmente requieren una reducción muy significativa de su especificidad para alcanzar este nivel de sensibilidad, lo que ha llevado a algunos autores a cuestionar su utilidad (Figura 5). (46) Es evidente que, para un centro con gran capacidad y recursos para atender un número muy elevado de pacientes, una alta sensibilidad y baja especificidad podría ser aceptable, aunque cabría preguntarse en este caso por qué no derivar a todos los pacientes con ictus a este centro sin necesidad de ninguna escala (modelo *mothership*). En la mayoría de los casos los recursos de los HTM son limitados, y uno de los objetivos de las escalas prehospitolarias debería ser evitar su sobrecarga innecesaria con pacientes que no requieran TM, para garantizar su adecuado funcionamiento.

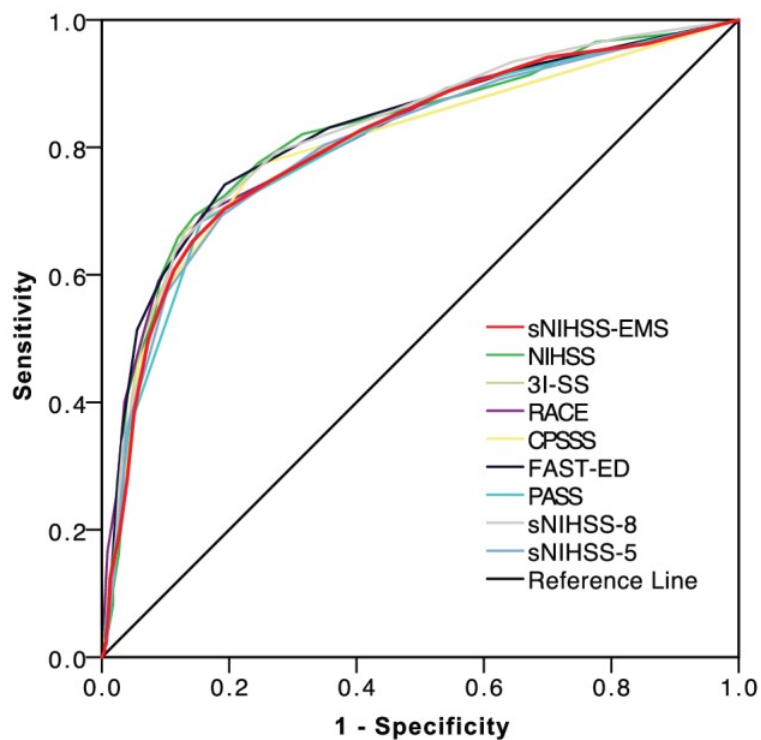


Figura 5. Curva COR de diferentes escalas prehospitalarias para la identificación de pacientes con OGV. 3I-SS, 3-item Stroke Scale; CPSSS, Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale; FAST-ED, Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination; NIHSS, NIH Stroke Scale; PASS, Prehospital Acute Stroke Severity Scale; RACE, Rapid Arterial Occlusion Evaluation scale; ref, reference; sNIHSS-EMS, shortened NIHSS for emergency medical services. Reproducido de Jan Christoph Purrucker et al. Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. *BMJ Open* 2017;7:e016893, con permiso de BMJ Publishing Group Ltd.

Es importante saber que aproximadamente entre el 10 y el 20% de todos los pacientes atendidos como código ictus prehospitalario (que suponen entre el 7 y el 11% de todos los ictus) serán finalmente tratados mediante TM. (47,48) En este contexto, la especificidad de una escala prehospitalaria para la TM es proporcional al número de pacientes correctamente clasificados, mientras que una mayor sensibilidad reduce la precisión global (Figura 6). Aunque al tratarse de un método de screening para una patología con importantes implicaciones pronósticas y por ello es necesaria una alta sensibilidad, evaluar su especificidad resulta fundamental a la hora de valorar qué escala prehospitalaria es más adecuada en una red de ictus determinada, en términos de ocupación de los distintos centros y de disponibilidad de los recursos implicados.

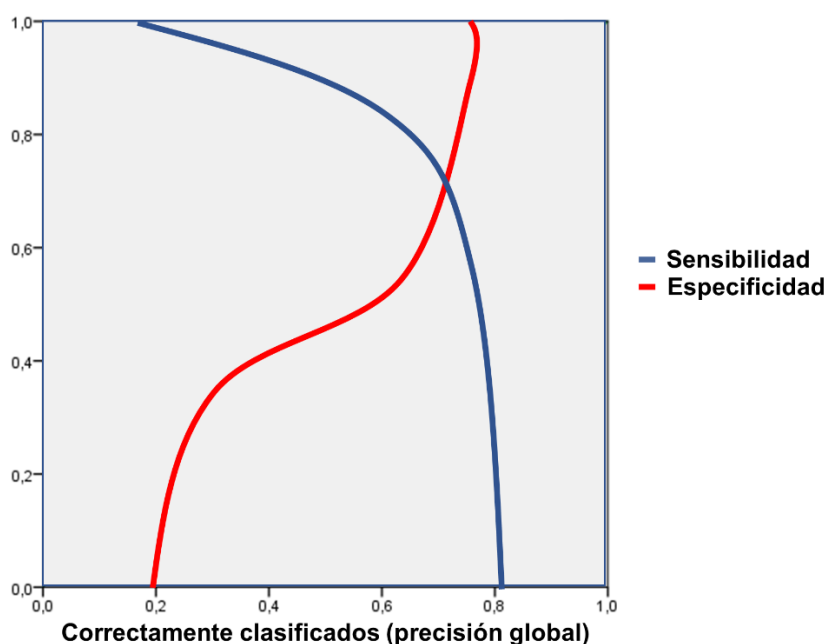


Figura 6. Relación entre la sensibilidad, especificidad y proporción de pacientes correctamente clasificados en la selección de pacientes tratados con TM a través de escalas clínicas en una población no seleccionada de códigos ictus prehospitalarios.

4.3 Escalas prehospitalarias: Identificación del paciente susceptible de beneficiarse de TM

Como se ha expuesto anteriormente, son varios los factores los que hacen que un paciente reciba tratamiento con TM. En primer lugar debe demostrarse la existencia de una OGV responsable de la sintomatología del paciente, la cual debe persistir en el momento de realizarse procedimiento. Actualmente sabemos que alrededor del 20% de las OGV se resuelven tras el tratamiento con TIV y hasta el 2% sin tratamiento alguno. (49,50) En segundo lugar, la efectividad del tratamiento depende en gran medida de la existencia de tejido salvable, que varía en función del tiempo desde el inicio de los síntomas y el grado de colateralidad. (51–53) Por último, en la mayoría de los casos es necesario individualizar la indicación, pues no se cumplen todos los criterios de inclusión en los que se basa la recomendación del tratamiento. (47,48,54) Dado que se trata de un

tratamiento invasivo, en la valoración individual del balance riesgo-beneficio se tienen en cuenta factores como la situación basal del paciente, sus comorbilidades, y el pronóstico funcional. (55,56) Existe un vacío de conocimiento en cuanto al pronóstico de los pacientes que por su edad, situación basal o extensión del daño en el momento de la valoración no habrían sido incluidos en los ensayos clínicos. Si bien existen numerosos estudios de cohortes en los que pacientes tratados fuera de estos criterios obtuvieron un pronóstico funcional aceptable, en todos ellos cabe esperar un importante sesgo de validación, pues probablemente esos mismos pacientes se trataron en primer lugar porque por sus características se consideró un riesgo-beneficio favorable de la intervención. En cualquier caso, actualmente sabemos que el volumen del infarto cerebral depende del tiempo de evolución y el grado de colateralidad, y el pronóstico depende del volumen del infarto cerebral, su localización y la edad biológica del paciente (Figura 7). (57)

$$\begin{aligned} \text{Vol. final infarto} &= \frac{\text{Tiempo de oclusión}}{\text{Grado de colateralidad}} \\ \text{Pronóstico} &= \frac{1}{\text{Vol. final infarto} \times \text{Elocuencia} \times \text{Edad biológica}} \end{aligned}$$

Figura 7. Relación entre los factores implicados en la toma de decisiones terapéuticas en el paciente con infarto cerebral agudo por oclusión de gran vaso

Por todo lo anterior, es importante reconocer que OGV no es igual a TM. (58) En nuestro entorno, la proporción de OGV que finalmente reciben TM ronda el 70%. Si bien la idea que se quiere transmitir sobre las escalas prehospitalarias que predicen la existencia de OGV es que pueden identificar a los pacientes que van a recibir TM, son escasos los estudios que informan sobre la tasa de TM en la población estudiada, lo que pone en duda su verdadera utilidad práctica. En los únicos estudios en los que se facilita este dato, el porcentaje de pacientes tratados mediante TM dentro del grupo seleccionado

por la escala ronda el 20-25% en el mejor de los casos. (59,60) Para cualquier red de ictus, esto supondría el ingreso en el HTM de cuatro pacientes que no requieren TM (y que por tanto podrían ingresar en una UI de un centro de menor complejidad distribuyendo así la carga asistencial) por cada uno que la recibe.

Creemos necesario por tanto desarrollar una escala que permita identificar no solo a los pacientes con OGV, sino específicamente a aquellos que finalmente vayan a beneficiarse de TM, con el fin de optimizar los recursos sanitarios desde la fase prehospitalaria.

4.4 Contraindicaciones para la TIV como criterio de derivación

Un elemento más en la compleja ecuación de la derivación prehospitalaria de pacientes con ictus agudo es la existencia previa de contraindicaciones para la TIV. Recordemos que la disyuntiva fundamental ante un código ictus prehospitalario es derivar al paciente a la UI más cercana para recibir TIV si es posible y solo en caso necesario trasladarse para TM (modelo *drip & ship*), o bien derivarlo directamente a un HTM para valorar tanto TIV como TM en el mismo acto clínico (modelo *mothership*). Parece evidente que la primera ventaja de acudir a la UI más cercana es un acceso más rápido a la TIV. En caso de no poderse administrar dicho tratamiento porque el paciente presente una contraindicación absoluta para TIV (pero no para TM), como son el tiempo de evolución o estar en tratamiento anticoagulante, parecería lógico trasladar al paciente directamente al HTM pues es el único que puede ofrecer un tratamiento de reperfusión. Bajo este razonamiento se han establecido circuitos en los que, por ejemplo, aquellos pacientes con más de 4,5h de evolución (ventana terapéutica para la TIV) son trasladados invariablemente al HTM. De esta forma, la existencia de contraindicaciones para la TIV aparece como motivo *per se* de traslado directo de los pacientes con sospecha de ictus

agudo a los HTM en recomendaciones internacionales, (61–64) así como en el propio protocolo del Servicio de Asistencia Municipal de Urgencias y Rescates (SAMUR) de la ciudad de Madrid. (65) Sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio que analice la utilidad de esta premisa en la derivación prehospitalaria, o si pudiera añadir valor a un modelo de triaje basado en una escala prehospitalaria adecuada. Por este motivo, hemos analizado además el verdadero impacto de las contraindicaciones de la TIV en la selección prehospitalaria de pacientes susceptibles de beneficiarse de TM.

HIPÓTESIS

Dado que las escalas prehospititarias existentes presentan importantes limitaciones en la identificación de pacientes con OGV que sean finalmente tratados con TM, pensamos que la integración de nuevos datos (demográficos, contraindicaciones para TIV, constantes vitales) junto a la exploración neurológica en una nueva escala prehospititaria, contribuiría a una mejor identificación de estos pacientes. Esta mayor precisión en la derivación prehospititaria de pacientes con OGV susceptibles de beneficiarse de TM, permitiría optimizar el proceso asistencial del código ictus aumentando su eficiencia desde la primera atención, reduciendo los tiempos al tratamiento y los traslados secundarios, y minimizando la sobrecarga de los HTM sin reducir la tasa de tratamientos.

OBJETIVOS

1. Desarrollar una escala prehospitalaria que integrando datos demográficos y clínicos se adapte a las necesidades de la red de ictus en términos de sensibilidad y especificidad en la identificación de pacientes con OGV susceptibles de beneficiarse de TM, garantizando la simplicidad y accesibilidad para los servicios de emergencias prehospitalarios.
2. Establecer unos criterios de derivación directa de pacientes con código ictus prehospitalario a los HTM, en base a la evaluación mediante la escala clínica desarrollada y otros determinantes con valor predictivo para TM como las contraindicaciones de TIV en la derivación de pacientes con código ictus prehospitalario.
3. Evaluar el impacto de la implantación de la nueva escala en la derivación de los pacientes con ictus y su pronóstico funcional, así como de la eficiencia del sistema en términos de traslados secundarios, los tiempos al tratamiento, y la tasa de tratamientos aplicados.

MÉTODOS Y RESULTADOS

El presente trabajo se ha desarrollado a lo largo de cuatro fases: diseño, validación, perfeccionamiento e implementación. Sus resultados aparecen en tres publicaciones científicas en revistas de alto impacto internacional, que constituyen los capítulos que se presentan a continuación. El primero, publicado en *European Journal of Neurology*, constituye la fase de diseño y validación prospectiva de los criterios DIRECT, los primeros criterios de derivación prehospitolaria específicamente diseñados para identificar a aquellos pacientes con OGV susceptibles de beneficiarse de TM.

En el segundo trabajo, publicado en *Neurology*, presentamos una versión perfeccionada de los criterios antes mencionados en la escala Madrid-DIRECT y un estudio de validación para analizar el impacto real de su aplicación en la derivación prehospitolaria de aquellos pacientes con sospecha de OGV.


Por último, en otro artículo publicado en *European Journal of Neurology*, analizamos la utilidad de las contraindicaciones de TIV en la derivación prehospitolaria de estos pacientes, un parámetro frecuentemente incluido en diversos artículos de recomendaciones.

ARTÍCULO 1

The Direct Referral to Endovascular Center criteria: a proposal for pre-hospital evaluation of acute stroke in the Madrid Stroke Network

European Journal of Neurology. 2017. 24:509-515

The Direct Referral to Endovascular Center criteria: a proposal for pre-hospital evaluation of acute stroke in the Madrid Stroke Network

J. Rodríguez-Pardo^a , B. Fuentes^a, M. Alonso de Leciñana^a, Á. Ximénez-Carrillo^b, G. Zapata-Wainberg^b, J. Álvarez-Fraga^a, F. J. Barriga^c, L. Castillo^c, J. Carneado-Ruiz^d, J. Díaz-Guzmán^e, J. Egido-Herrero^f, A. de Felipe^g, J. Fernández-Ferro^h, L. Frade-Pardo^a, Á. García-Gallardo^a, A. García-Pastorⁱ, A. Gil-Núñez^j, C. Gómez-Escalonilla^f, M. Guillán^h, Y. Herrero-Infante^a, J. Masjuan-Vallejo^g, M. Á. Ortega-Casarrubios^e, J. Vivancos-Mora^b and E. Díez-Tejedor^a, On behalf of the Madrid Stroke Network

^aDepartment of Neurology, La Paz University Hospital, Madrid; ^bDepartment of Neurology, La Princesa University Hospital, Madrid;

^cDepartment of Neurology, Alcorcón University Hospital Foundation, Madrid; ^dDepartment of Neurology, Puerta de Hierro-Majadahonda University Hospital, Madrid; ^eDepartment of Neurology, 12 de Octubre University Hospital, Madrid; ^fDepartment of Neurology, San Carlos University Hospital, Madrid; ^gDepartment of Neurology, Ramón y Cajal University Hospital, Madrid;

^hDepartment of Neurology, Rey Juan Carlos University Hospital, Madrid; and ⁱDepartment of Neurology, Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, Spain

Keywords:

acute stroke,
endovascular treatment,
pre-hospital scales,
stroke networks

Received 3 September 2016
Accepted 24 November 2016

*European Journal of
Neurology* 2017, **24**: 509–515

doi:10.1111/ene.13233

Background and purpose: For patients with acute ischaemic stroke due to large-vessel occlusion, it has recently been shown that mechanical thrombectomy (MT) with stent retrievers is better than medical treatment alone. However, few hospitals can provide MT 24 h/day 365 days/year, and it remains unclear whether selected patients with acute stroke should be directly transferred to the nearest MT-providing hospital to prevent treatment delays. Clinical scales such as Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE) have been developed to predict large-vessel occlusion at a pre-hospital level, but their predictive value for MT is low. We propose new criteria to identify patients eligible for MT, with higher accuracy.

Methods: The Direct Referral to Endovascular Center criteria were defined based on a retrospective cohort of 317 patients admitted to a stroke center. The association of age, sex, RACE scale score and blood pressure with the likelihood of receiving MT were analyzed. Cut-off points with the highest association were thereafter evaluated in a prospective cohort of 153 patients from nine stroke units comprising the Madrid Stroke Network.

Results: Patients with a RACE scale score ≥ 5 , systolic blood pressure <190 mmHg and age <81 years showed a significantly higher probability of undergoing MT (odds ratio, 33.38; 95% confidence interval, 12–92.9). This outcome was confirmed in the prospective cohort, with 68% sensitivity, 84% specificity, 42% positive and 94% negative predictive values for MT, ruling out 83% of hemorrhagic strokes.

Conclusions: The Direct Referral to Endovascular Center criteria could be useful for identifying patients suitable for MT.

Introduction

In selected patients with ischaemic stroke (IS) due to large-vessel occlusion (LVO), recent studies have

shown better outcomes from treatment with mechanical thrombectomy (MT) compared with intravenous thrombolysis (IVT) alone [1]. However, MT requires specific expertise in vascular neurology, advanced neuroimaging capabilities, endovascular techniques and a dedicated stroke unit (SU), which are only provided at comprehensive stroke centers (CSCs) [2]. To date, the number and distribution of CSCs needed for the best stroke care remains unclear [3,4]. It is also

Correspondence: B. Fuentes, Department of Neurology, La Paz University Hospital, IdiPaz Health Research Institute Autonomous University of Madrid, Paseo de la Castellana 261, Madrid 28046, Spain (tel.: 34 91 7277444; fax: 34 91 3581403; e-mail: blanca.fuentes@salud.madrid.org).

unknown whether patients with acute IS should be attended first at the nearest SU for prompt IVT and then at the CSC (*ship* paradigm) or whether they should be directly transferred by Emergency Medical Services (EMS) to the nearest CSC (*mothership* paradigm) to avoid secondary and often futile transfers [5]. The *mothership* paradigm has been demonstrated to increase access to stroke care [6], reduce costs and improve outcomes [7]. However, only 10.5% of patients with IS are eligible for MT according to current recommendations [8] and CSCs can be overloaded if the *mothership* paradigm is applied to many stroke networks. The fragile balance between paradigms has promoted the development of pre-hospital stroke scales to predict LVO by EMS [9], but their ability to predict MT eligibility has not been evaluated [10–12]. The Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE) scale was the first to be evaluated at a pre-hospital level [11]. However, no scales have achieved sufficient accuracy to sustain a direct-transfer system. We aimed to define new criteria for identifying patients who are suitable for MT with higher accuracy.

Methods

First, we designed DIrect Referral to Endovascular CenTer (DIRECT) criteria based on a retrospective cohort and second, we evaluated the feasibility and predictive values of these criteria in a prospective multicenter cohort.

Study background: the Madrid Stroke Network

The Madrid Stroke Network is composed of 15 community hospitals, two primary stroke centers (PSCs) and seven CSCs. MT is provided by all seven CSCs during working hours. To ensure the provision of MT during non-working hours, two nodes (Northeast and Southwest) have been established so that one CSC from each node works on-call on a weekly rotating shift. Therefore, only two CSCs at a time are fully operational, with the network providing care 24 h/day 365 days/year. Whenever the EMS attends a patient meeting stroke code criteria (attended <9 h from symptom onset, previous modified Rankin scale score ≤ 2), they notify the nearest stroke center, to which the patient is usually transferred for prompt IVT. After evaluation by a neurologist, the patients meeting MT criteria are directed to the corresponding CSC. Patients can occasionally be directly transferred to a CSC based on clinical data from the EMT notification, provided that there is agreement between the PSC and the CSC. MT criteria were defined by the

consensus protocol of the Madrid Stroke Network [13,14], concurring with international recommendations.

All nine stroke centers are provided with an intensive care unit, SU and on-duty neurosurgery team, with similar standards of care. Therefore, patients diagnosed with intracranial hemorrhage or IS without LVO do not need to be redirected to another CSC in any case.

The CSCs are provided with between four and six monitoring beds for patients with acute stroke in their respective SU. According to the Results Observatory of the Madrid Health Services, the Madrid Stroke Network treated 7813 strokes in 2015 [15]. It is notable that a sole CSC could not treat all of the patients derived from a pre-hospital triage unless we achieved a high specificity for MT.

DIRECT criteria design

The RACE scale scores were calculated based on a retrospective cohort of stroke code patients admitted to a CSC over the course of 1 year.

The RACE scale scored facial palsy (1, mild; 2, moderate/severe), arm motor function (1, not resisting; 2, not rising), leg motor function (1, not resisting; 2, not rising), gaze deviation (1) and either aphasia (1, performs one task; 2, performs none) or agnosia (1, asomatognosia or anosognosia; 2, both), according to lateralization of the suspected lesion. Only one-sided paresis was considered for the score [11].

We first reviewed the EMS and neurology service clinical examination reports to determine RACE scale scores. No data other than those from the direct examination were taken into account at this time. Age, sex, first blood pressure (BP) available, presence of atrial fibrillation on electrocardiograph and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission were also recorded. All of the patients treated by or transferred for MT after evaluation were considered to be suitable for MT, regardless of whether they were ultimately treated, to avoid selection bias.

Prospective pilot study

In a second phase, we performed a prospective observational study, including all of the patients transferred by EMS as a stroke code, from 1 June to 21 June 2015, to nine hospitals with an SU, comprising the Madrid Stroke Network.

The RACE scale scores were calculated at the first evaluation by the neurologist receiving the patient. First available (from the first record of the EMS)

systolic blood pressure (SBP), indication for MT, transfers, vascular neuroimaging and outcome were also registered.

The study was conducted according to the recommendations of the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice guidelines, and was approved by the La Paz University Hospital and La Princesa University Hospital Ethics Committees for Clinical Research.

Statistical analysis

SPSS version 21.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. Chi-square tests for qualitative variables were used to analyze their association with MT suitability and *t*-tests for independent samples were used for comparison of BP between diagnostic groups. Receiver operating characteristic curves were constructed to evaluate the predictive ability for MT based on the RACE scale score, BP and age. The most convenient cut-off point (preferably the point at which the sum of specificity and sensitivity was highest) was used to establish a suitability criterion for each variable. Cross tables for these cut-off values were used to define their sensitivity, specificity and predictive value for MT. A binary logistic regression model was used to analyze the association between meeting all of the criteria and MT in both phases.

Results

The study included 317 patients for the DIRECT criteria design phase and 153 patients for the prospective pilot study. Baseline characteristics, final diagnosis, indications for MT and transfers are summarized in Table 1.

Design phase

The RACE scale score showed a statistically significant association ($P < 0.001$) with indication for MT, with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.890. The best discriminating cut-off was ≥ 5 , with 87% sensitivity, 82% specificity, 27% positive predictive value (PPV) and 99% negative predictive value (NPV) for MT (Fig. 1). These results were similar to those in the RACE study [11].

The first SBP reading was also significantly lower in those patients undergoing MT in comparison with those who were not suitable for MT [SBP (mean \pm SD), 143 ± 24 vs. 162 ± 31 mmHg, respectively; $P < 0.01$]. This could be related to a statistically significantly higher SBP in patients with intracerebral hemorrhage compared with those

Table 1 Baseline characteristics and transfers

Variables registered	Design phase (<i>n</i> = 317)	Pilot study (<i>n</i> = 153)
Male sex (<i>n</i>) (%)	190 (59.9)	74 (48.4)
Age (years) (mean) (SD)	71.3 (13.5)	71.2 (14.6)
Modified Rankin scale score (median) (IQR)	0 (0)	N/A
RACE scale score (median) (IQR)	2 (4)	3 (6)
NIHSS score (median) (IQR)	4 (9)	8 (16)
Atrial fibrillation (<i>n</i>) (%)	103 (32.5)	N/A
Systolic blood pressure (mmHg) (mean) (SD)	160.5 (30.4)	152.8 (29.8)
Diastolic blood pressure (mmHg) (mean) (SD)	87 (17.2)	N/A
Final diagnosis		
Cerebral infarction (<i>n</i>) (%)	228 (71.9)	102 (66.7)
Transient ischaemic attack (<i>n</i>) (%)	40 (12.6)	20 (13.1)
Hemorrhage (<i>n</i>) (%)	49 (15.5)	18 (11.8)
Stroke mimics (<i>n</i>) (%)	N/A	13 (8.5)
Indication for MT (<i>n</i>) (%)	23 (7.3)	26 (17)
Primary transfer (<i>n</i>) (%)	7 (30.4)	12 (46.2)
Secondary transfer (<i>n</i>) (%)	16 (69.6)	14 (53.8)
Futile transfer (<i>n</i>) (%)	5 (31.3)	4 (28.6)

IQR, interquartile range; MT, mechanical thrombectomy; N/A, not applicable or not available; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; RACE, Rapid Arterial Occlusion Evaluation.

patients with IS (176 ± 36 vs. 158 ± 29 mmHg, respectively; $P < 0.001$). A cut-off of ≥ 190 mmHg showed a 100% NPV for MT (Fig. 1). The age analysis showed a trend toward not receiving MT over 80 years of age ($P = 0.075$; Fig. 1). Sex and presence of atrial fibrillation on the electrocardiograph showed no association with the likelihood of receiving MT.

Based on these data, we defined the DIRECT criteria as follows (all must apply): (i) RACE scale score ≥ 5 points; (ii) first SBP reading < 190 mmHg and (iii) age < 81 years.

Meeting the DIRECT criteria was significantly associated with eligibility for MT (odds ratio, 33.38; 95% confidence interval, 12–92.9; $P < 0.001$), with 74% sensitivity, 92% specificity, 43% PPV, 98% NPV and 91% global accuracy. In addition, 12 of 16 patients who were secondarily transferred met DIRECT criteria. Thus, a direct transfer of these patients would have saved 75% of all secondary transfers for MT. Patient selection by final diagnosis is shown in Fig. 2.

Prospective phase

Meeting the DIRECT criteria showed a statistically significant association (odds ratio, 12.63; 95%

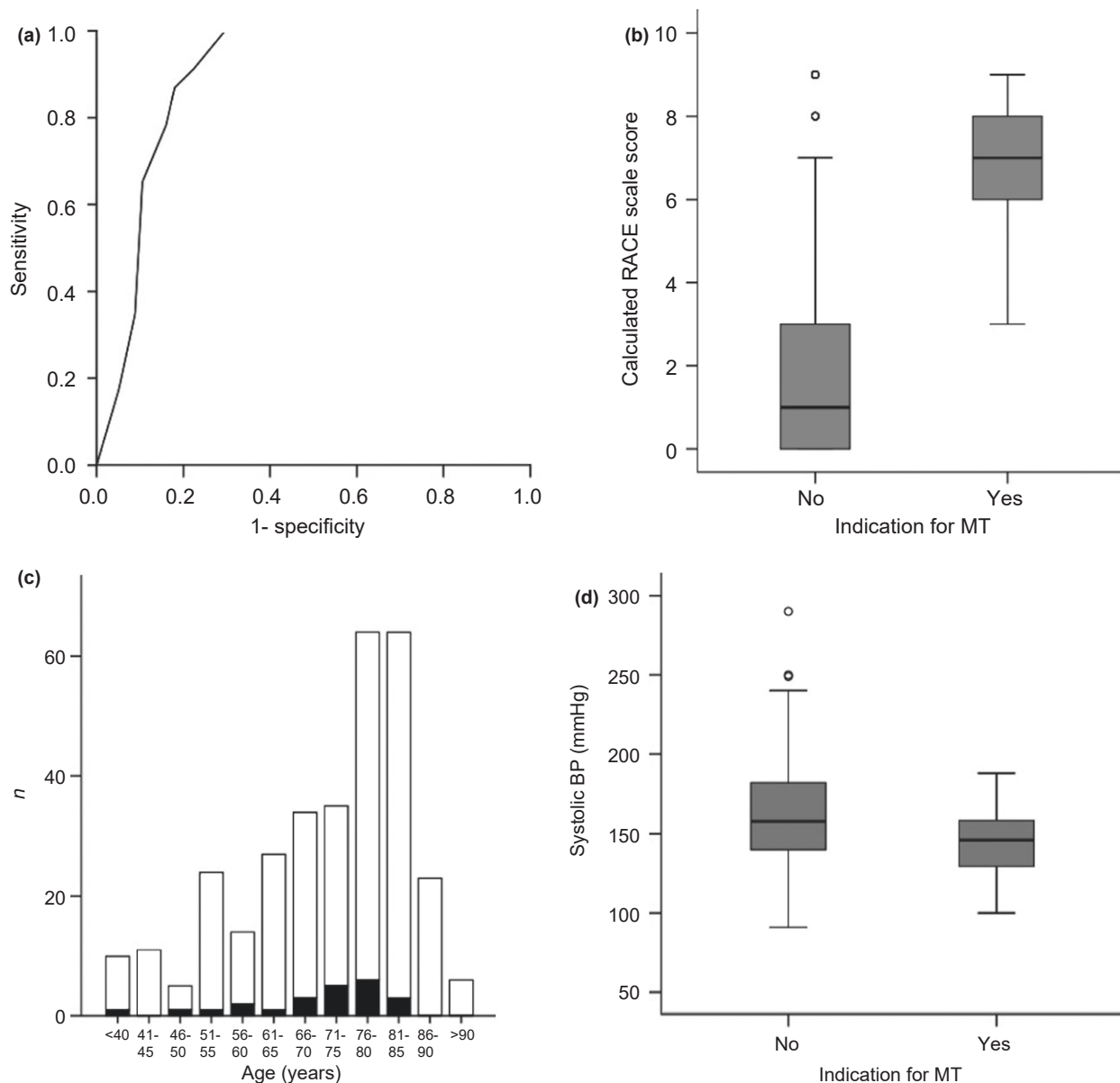


Figure 1 (a and b) Receiver operating characteristic curve analysis and boxplot for Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE) scale score and indication for mechanical thrombectomy (MT). (c) Patients and indications for MT (□, no; ■, yes) according to age. (d) Boxplot for systolic blood pressure (SBP) and indication for MT.

confidence interval, 4.55–35.05; $P < 0.001$) with MT, with 68% sensitivity, 84% specificity, 42% PPV, 94% NPV and 82% global accuracy. In addition, 11 of 14 patients who were secondarily transferred met DIRECT criteria. Thus, a direct transfer of these patients would have saved 78% of all secondary transfers for MT. Vascular imaging was performed in 73 of 102 patients with IS. Angio-computed tomography (66 patients) was the technique that was primarily used; others were transcranial Doppler (five), angio-magnetic resonance imaging (one) and arteriography (one). The main reasons for exclusion from

vascular imaging were mild symptoms/improvement (15) and major comorbidities (10) considered to preclude MT. LVO was demonstrated in 36 patients, 22 of whom met DIRECT criteria. Only 13 of 117 patients without LVO met DIRECT criteria. DIRECT criteria showed 61% sensitivity, 89% specificity, 63% PPV, 88% NPV and 82% global accuracy for detecting LVO. Twenty-two patients with demonstrated LVO finally received MT. The primary reasons for exclusion were major comorbidities (four) and an absence of a mismatch on multimodal computed tomography/magnetic resonance imaging (four).

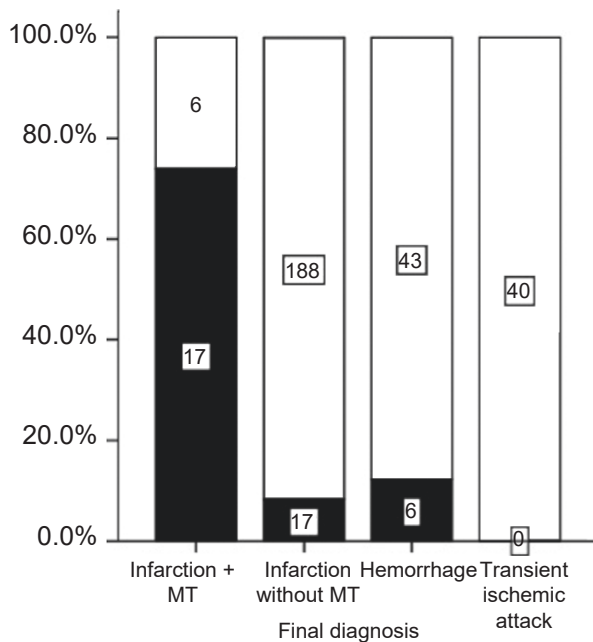


Figure 2 Direct Referral to Endovascular CenTer (DIRECT) criteria patient selection by final diagnosis. Met DIRECT criteria: □, no; ■, yes. MT, mechanical thrombectomy.

Overload for on-call CSC if selected patients had been directly transferred would have been between one and four patients/week (Table 2).

The first registered SBP was significantly higher in patients with hemorrhagic stroke compared with those with another diagnosis (173 ± 26 vs. 153 ± 31 mmHg, respectively; $P = 0.01$). It should be noted that SBP < 190 mmHg became a substantial criterion to distinguish LVO from hemorrhagic strokes, given that 83% of the patients with intracerebral hemorrhage had a RACE scale score ≥ 5 points, but only 22% of these had an SBP < 190 mmHg. Although SBP recorded first by EMS accounted for only 35% of the cases, there were no significant differences with that first recorded at the emergency room ($P = 0.61$). DIRECT criteria showed a significantly higher

accuracy than RACE scale alone on final diagnosis (Fig. 3). Table 3 shows the itemized reclassification improvement of DIRECT criteria.

Patients over 80 years of age represented 75% of patients with demonstrated LVO excluded from MT and 80% of those excluded from vascular imaging due to comorbidity. Among patients meeting RACE scale score ≥ 5 points, only 9.5% of patients over 80 years of age were suitable for MT compared with 32.6% of patients under 80 years of age. This difference was statistically significant ($P = 0.04$).

Discussion

There is a pressing need to develop integrated regionalized networks and algorithms for determining EMS transport to a PSC or CSC [1,16]. Although IVT might be delayed whenever the nearest SU is bypassed, in an urban setting where road distances between PSCs and CSCs are under 20 km [13], a direct transfer would prevent a loss of IVT due to transport delay [5], and saving a second transfer can make the difference for patients who are suitable for MT. However, this approach could lead to a crowded emergency room and SU in the CSC. Thus, the correct selection of patients to be directly transferred is paramount [4]. Pre-hospital scales are destined to play a crucial role in this selection [17]. Although they have been criticized for their low sensitivity in predicting LVO [18], we believe a hybrid system, in which patients with a high likelihood of requiring MT are directly transferred to a CSC and those with a lower likelihood remain in the *drip & ship*, would benefit the most patients without overloading current settings. Considering that $<10.5\%$ of all patients with stroke will be eligible for MT, in a setting with several stroke centers but few on-duty MT capabilities, a high specificity for MT is mandatory. The DIRECT criteria aim to optimize patient selection using no more tools than the EMS. These criteria are not limited only to identification of patients with LVO, but also to those with

Table 2 Summarized patient flow and potential Direct Referral to Endovascular CenTer (DIRECT) criteria application effect

Week	Node	n	Met DIRECT criteria	n at CSC	Indication for MT	Secondary transfers	Potentially saved transfers	Potential CSC overload
1	NE	32	9	11	7	5	4	4
1	SW	13	3	8	2	0	0	2
2	NE	45	8	14	6	4	3	3
2	SW	18	6	7	3	2	2	1
3	NE	23	7	6	6	3	2	3
3	SW	22	2	6	2	0	0	1

CSC, Comprehensive Stroke Center; MT, mechanical thrombectomy; NE, northeast; SW, southwest.

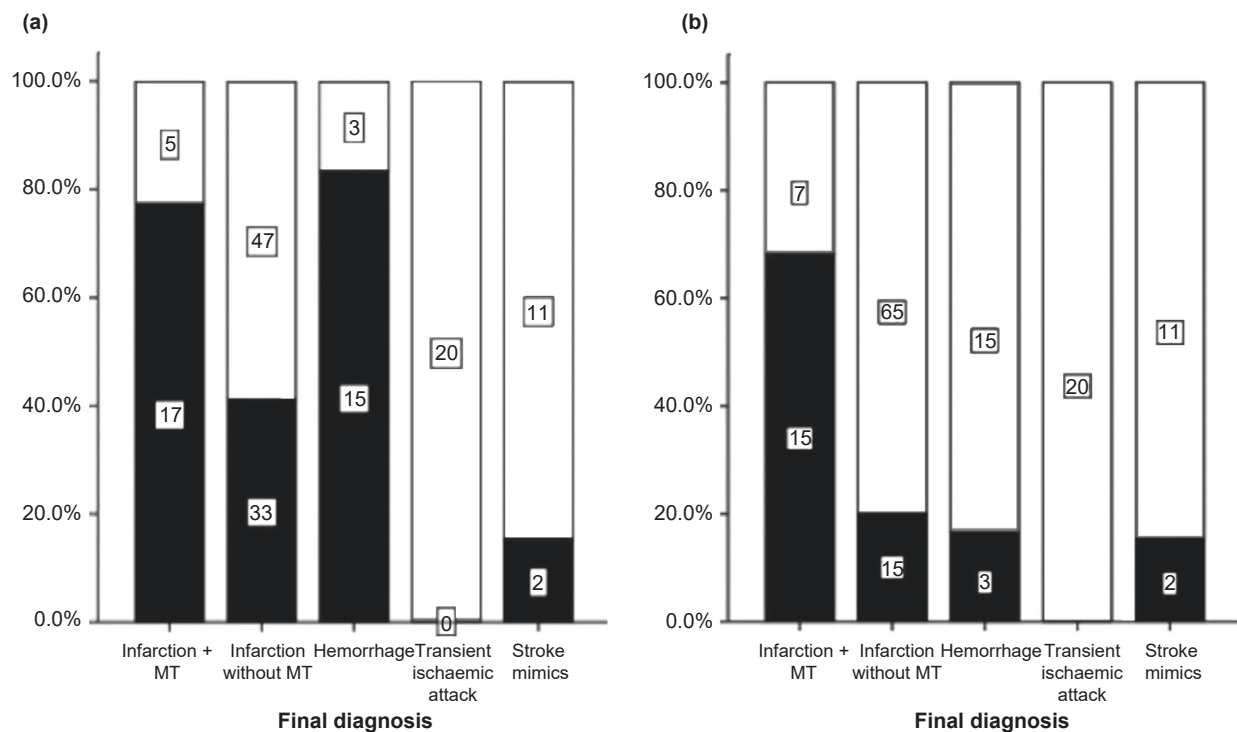


Figure 3 Comparison between (a) Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE) scale score alone (RACE scale score ≥ 5 : □, no; ■, yes) and (b) Direct Referral to Endovascular CenTer (DIRECT) criteria (met DIRECT criteria: □, no; ■, yes) on patient selection by final diagnosis. MT, mechanical thrombectomy.

Table 3 Itemized reclassification improvement of Direct Referral to Endovascular CenTer (DIRECT) criteria over Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE) scale

	RACE scale score ≥ 5 (%)	RACE scale score ≥ 5 and SBP < 190 mmHg (%)	RACE scale score ≥ 5 and age ≤ 80 years (%)	DIRECT (%)
MT				
Sensitivity	77.3	77.3	68.2	68.2
Difference	–	0	–9.1	–9.1
Specificity	61.8	68.7	76.3	84
Difference	–	+6.9	+14.5	+22.2
Correctly classified	64.1	69.9	75.1	81.7
Difference	–	+5.8	+11	+17.6

MT, mechanical thrombectomy; SBP, systolic blood pressure.

a high probability of undergoing MT. DIRECT criteria do not determine whether a patient is treated or not but rather the speed at which a patient is transferred to the proper CSC. Patients not meeting DIRECT criteria would be secondarily transferred for MT if necessary, according to the current Madrid Stroke Network protocol. The primary advantages over other pre-hospital scales are a greater ability to distinguish patients who will be diagnosed with

hemorrhagic stroke and to rule out patients with potential comorbidities. Despite subgroup analyses from previous studies, which suggest that older age should not be an exclusion criterion, evaluation of pre-morbid status is desirable and age remains a key factor for decision-making in patients with LVO in clinical practice [19]. Although MT improves outcomes for older patients, they are more likely to be excluded from MT due to the higher prevalence of comorbidities and therefore could be false positives. In fact, the proportion of elderly patients excluded from clinical trials has not been reported and some of the reasons for exclusion could not be detected beforehand by EMS (e.g. renal insufficiency, chronic intracranial occlusion, poor collaterals), although these conditions are more frequent in the elderly [20]. Therefore, including age in the pre-hospital scales to aid decisions on the transfer helps to increase specificity. Reducing secondary and futile transfers is key for a better use of available resources. This study demonstrates that, by applying DIRECT criteria in our setting, up to 80% of these transfers could be saved, with a manageable overload to the CSC in return. If applied, two of three patients with LVO would have a faster MT and only one of nine patients without LVO would bypass the nearest SU. However,

one of five patients requiring MT would still need a secondary transfer, following the current *drip & ship* paradigm. Therefore, DIRECT criteria are a feasible way to improve a system that already works in an urban setting with several CSCs able to provide MT in a share-care model, instead of requiring a significant change of paradigm.

This study has some limitations: the design phase was a retrospective study, clinical evaluations in both phases were made by neurologists and not by EMS, and recorded SBP was not the first in many cases. The main limitation is generalizability; DIRECT criteria might not be as beneficial to networks in which CSCs are far from primary settings providing IVT or to those with a high-capacity CSC, which could sustain a more sensitive and less specific pre-hospital triage. Further studies with the collaboration of EMS are currently running to ensure the viability of a direct-to-CSC system in our stroke network.

Acknowledgements

We would like to thank the participants at the Madrid Stroke Network who helped with the data acquisition and/or patient management: Carlos Calle, Elda Alba, Josefa Pérez-Lucas, Elena Miñano, Yudy Llamas, Melissa Báez and Jorge Máñez. Editorial assistance was provided by Juliette Siegfried and her team at ServingMED.com.

Disclosure of conflicts of interest

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

References

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, *et al.* 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. *Stroke* 2015; **46**: 3020–3035.
2. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, *et al.* European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke* 2013; **44**: 828–840.
3. Fargen KM, Jauch E, Khatri P, *et al.* Needed dialog: regionalization of stroke systems of care along the trauma model. *Stroke* 2015; **46**: 1719–1726.
4. Smith EE, Schwamm LH. Endovascular clot retrieval therapy: implications for the organization of stroke systems of care in North America. *Stroke* 2015; **46**: 1462–1467.
5. Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Ximénez-Carrillo A, *et al.* Futile interhospital transfer for endovascular treatment in acute ischemic stroke. *Stroke* 2015; **46**: 2156–2161.
6. Sanossian N, Liebeskind DS, Eckstein M, *et al.* Routing ambulances to designated centers increases access to stroke center care and enrollment in prehospital research. *Stroke* 2015; **46**: 2886–2890.
7. Sonig A, Lin N, Krishna C, *et al.* Impact of transfer status on hospitalization cost and discharge disposition for acute ischemic stroke across the US. *J Neurosurg* 2015; **124**: 1228–1237.
8. Vanacker P, Lambrou D, Eskandari A, Mosimann PJ, Maghraoui A, Michel P. Eligibility and predictors for acute revascularization procedures in a stroke center. *Stroke* 2016; **47**: 1844–1849.
9. Brandler ES, Sharma M, Sinert RH, Levine SR. Prehospital stroke scales in urban environments: a systematic review. *Neurology* 2014; **82**: 2241–2249.
10. Llanes JN, Kidwell CS, Starkman S, Leary MC, Eckstein M, Saver JL. The Los Angeles Motor Scale (LAMS): a new measure to characterize stroke severity in the field. *Prehosp Emerg Care* 2004; **8**: 46–50.
11. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, *et al.* Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke* 2014; **45**: 87–91.
12. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, Adeoye O, Broderick JP. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital stroke severity scale. *Stroke* 2015; **46**: 1508–1512.
13. Alonso de Leciñana M, Díaz-Guzmán J, Egidio JA, *et al.* Endovascular treatment in acute ischaemic stroke. A stroke care plan for the region of Madrid. *Neurologia* 2013; **28**: 425–434.
14. Alonso de Leciñana M, Fuentes B, Ximénez-Carrillo A, *et al.* A collaborative system for endovascular treatment of acute ischaemic stroke: the Madrid Stroke Network experience. *Eur J Neurol* 2016; **23**: 297–303.
15. Comunidad de Madrid. <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org> (accessed 07/08/2016)
16. Caplan LR, Furlan AJ, Hacke W. Acute ischemic stroke therapy: the way forward. *JAMA Neurol* 2015; **72**: 1405–1406.
17. Goyal M, Yu AY, Menon BK, *et al.* Endovascular therapy in acute ischemic stroke: challenges and transition from trials to bedside. *Stroke* 2016; **47**: 548–553.
18. Turc G, Maier B, Naggara O, *et al.* Clinical scales do not reliably identify acute ischemic stroke patients with large-artery occlusion. *Stroke* 2016; **47**: 1466–1472.
19. McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, *et al.* Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the standards and guidelines committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. *J NeuroInterv Surg* 2015; doi: 10.1136/neurinturg-2015-011984. [Epub ahead of print].
20. Menon BK, Smith EE, Coutts SB, *et al.* Leptomeningeal collaterals are associated with modifiable metabolic risk factors. *Ann Neurol* 2013; **2**: 241–248.

Artículo 2

Prehospital selection of thrombectomy candidates beyond large vessel occlusion. M-DIRECT scale.

Neurology. 2020. 94:e851-e860

Prehospital selection of thrombectomy candidates beyond large vessel occlusion

M-DIRECT scale

Jorge Rodríguez-Pardo, MD,* Nicolas Riera-López, MD,* Blanca Fuentes, MD, PhD, María Alonso de Leciñana, MD, PhD, Sergio Secades-García, MD, Julia Álvarez-Fraga, MD, Pablo Busca-Ostolaza, MD, Joaquín Carneado-Ruiz, MD, PhD, Jaime Díaz-Guzmán, MD, PhD, José Egido-Herrero, MD, Antonio Gil-Núñez, MD, PhD, Jaime Masjuan-Vallejo, MD, PhD, Verónica Real-Martínez, DNP, José Vivancos-Mora, MD, PhD, and Exuperio Díez-Tejedor, MD, PhD, the Madrid Stroke Network Study Group

Neurology® 2020;94:e851-e860. doi:10.1212/WNL.0000000000008998

Correspondence

Dr. Rodríguez-Pardo
jrpardodedonlebutun@
salud.madrid.org
or Dr. Fuentes
blanca.fuentes@
salud.madrid.org

Abstract

Objective

Current prehospital scales used to detect large vessel occlusion reveal very low endovascular thrombectomy (EVT) rates among selected patients. We developed a novel prehospital scale, the Madrid-Direct Referral to Endovascular Center (M-DIRECT), to identify EVT candidates for direct transfer to EVT-capable centers (EVT-Cs). The scale evaluated clinical examination, systolic blood pressure, and age. Since March 2017, patients closer to a stroke unit without EVT capabilities and an M-DIRECT positive score have been transferred to the nearest EVT-C. To test the performance of the scale-based routing protocol, we compared its outcomes with those of a simultaneous cohort of patients directly transferred to an EVT-C.

Methods

In this prospective observational study of consecutive patients with stroke code seen by emergency medical services, we compared diagnoses, treatments, and outcomes of patients who were closer to an EVT-C (mothership cohort) with those transferred according to the M-DIRECT score (M-DIRECT cohort).

Results

The M-DIRECT cohort included 327 patients and the mothership cohort 214 patients. In the M-DIRECT cohort, 227 patients were negative and 100 were positive. Twenty-four (10.6%) patients required secondary transfer, leaving 124 (38%) patients from the M-DIRECT cohort admitted to an EVT-C. EVT rates were similar for patients with ischemic stroke in both cohorts (30.9% vs 31.5%). The M-DIRECT scale had 79% sensitivity, 82% specificity, and 53% positive predictive value for EVT. Recanalization and independence rates at 3 months did not differ between the cohorts.

Conclusions

The M-DIRECT scale was highly accurate for EVT, with treatment rates and outcomes similar to those of a mothership paradigm, thereby avoiding EVT-C overload with a low rate of secondary transfers.

RELATED ARTICLE

Editorial

Short cuts make long delays: Getting it right from the start in prehospital stroke triage

Page 341

*These authors contributed equally to this work.

From the Department of Neurology (J.R.-P., B.F., M.A.d.L., S.S.-G., J.Á.-F., E.D.-T.), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid; Department of Neurology (J.V.-M.), Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid; Stroke Code Coordination Center (N.R.-L., P.B.O., V.R.-M.), Servicio de Emergencias Médicas SUMMA-112; Department of Neurology (J.C.-R.), Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid; Department of Neurology (J.D.-G.), Hospital Universitario Doce de Octubre, Universidad Complutense de Madrid; Department of Neurology (J.E.-H.), Hospital Universitario Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid; Department of Neurology (A.G.-N.), Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid; and Department of Neurology (J.M.-V.), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Spain.

Go to [Neurology.org/N](https://www.neurology.org/N) for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

Glossary

EMS = emergency medical services; EVT = endovascular thrombectomy; EVT-C = EVT-capable center; HERMES = Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials; IVT = IV thrombolysis; M-DIRECT = Madrid-Direct Referral to Endovascular Center; MCA = middle cerebral artery; NIHSS = NIH Stroke Scale; PPV = positive predictive value; SBP = systolic blood pressure; SU = stroke unit.

Endovascular thrombectomy (EVT) is a highly effective therapy for selected patients with acute ischemic stroke,¹ but it requires specific expertise and advanced neuroimaging capabilities available in only a small number of EVT-capable centers (EVT-Cs) in most stroke networks. Several clinical scales have been developed to facilitate emergency medical services (EMS) transfer of selected patients directly to an EVT-C to avoid secondary transfers and delays in reperfusion.² However, only a few have been tested in a prehospital setting, and evidence for their utility is weak.^{1,3,4} A few recent studies have reported that current EVT rates among patients with large vessel occlusion (LVO) range from 27% to 79% even in the initial hours after the onset of symptoms.^{5–13} Thus, even the most accurate prediction of LVO does not translate into EVT in many cases and could still lead to inappropriate transfers. In fact, the latest studies show that only ≈20% of patients selected for EVT by prehospital scales ultimately undergo EVT.^{8,12} Our group identified age and systolic blood pressure (SBP) as additional predictors of receiving EVT in a previous study.⁷ Here, we present a new scale that combines clinical examination, SBP, and age and evaluates its accuracy in predicting EVT in the prehospital setting. We also compare the effect of its application to a direct to EVT-C (mothership) paradigm.

Methods

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on request.

Madrid-Direct Referral to Endovascular Center scale

The Madrid-Direct Referral to Endovascular Center (M-DIRECT) scale was derived from the DIRECT criteria⁷ after a post hoc analysis of individual items (table 1). Scoring rules are shown in figure 1.

Study background

The structure and functioning of the Madrid Stroke Network and stroke code criteria have been described previously.⁷ Briefly, there is a population of ≈6 million inhabitants distributed among 9 catchment areas provided with a stroke unit (SU) and 6 EVT-Cs, 2 at a time providing full-time EVT on a weekly rotating basis. Catchment areas of each SU and EVT-C are depicted in figure 1. Beginning March 1, 2017, patients with stroke code seen by EMS in a catchment area of an SU lacking EVT capabilities are transferred to a more distant EVT-C according to the M-DIRECT score. This measure is intended

to reduce secondary and sometimes futile transfers^{13,14} and to improve access to EVT across our community. All catchment areas have an intensive care unit and neurosurgery team with similar standards of care for patients with intracerebral hemorrhage and ischemic stroke who do not require EVT. Therefore, urgent secondary transfers are necessary only for EVT-eligible patients.

Study design

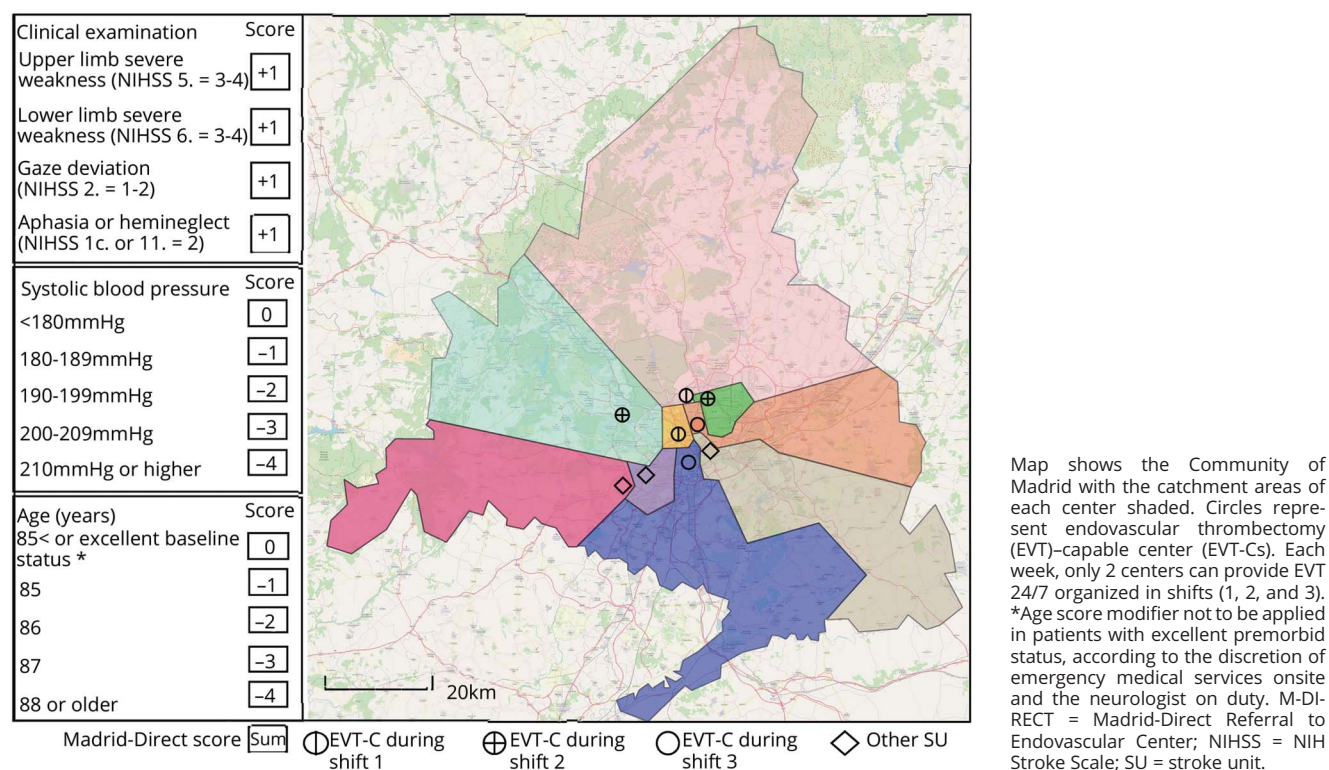
We performed a prospective observational study of consecutive patients with stroke code seen by the SUMMA-112 Emergency Services in the Community of Madrid. The main objective of this study was to assess the accuracy of the M-DIRECT scale for detecting real EVT candidates in the prehospital setting. EVT was defined as such only when the procedure was ultimately performed (per protocol). Patients undergoing arteriography without actual treatment (e.g., no occlusion or distal occlusion considered unreachable) were not counted as EVT suitable. We performed a supplementary analysis of patients who met inclusion criteria for EVT according to large randomized clinical trials, following Class 1A recommendations: distal internal carotid artery and/or proximal middle cerebral artery (MCA) occlusion (M1 segment), NIH Stroke Scale (NIHSS) score ≥6, up to 6 hours from symptom onset to first door time, and

Table 1 Performance of clinical items of the DIRECT criteria regarding EVT⁷

Item (NIHSS score)	Correctly classified, %	Sensitivity, %	PPV, %
Mild facial palsy (0–1)	42	36	21
Severe facial palsy (2–3)	64	55	22
Lower limb drift (0–2)	46	18	12
Lower limb palsy (3–4)	73	64	30
Upper limb drift (0–2)	39	18	10
Upper limb palsy (3–4)	77	68	28
Gaze deviation (1–2)	74	59	31
Mild aphasia (0–1)	51	0	0
Severe aphasia (2)	76	59	33
Hemineglect (2)	83	27	40

Abbreviations: DIRECT = Direct Referral to Endovascular Center; EVT = endovascular thrombectomy; NIHSS = NIH Stroke Scale; PPV = positive predictive value.

Figure 1 M-DIRECT scoring rules (left) and Madrid Stroke Network structure (right)



Alberta Stroke Programme Early CT Score ≥ 5 (if available). The secondary objective was to compare the results among the group of patients evaluated by the scale (M-DIRECT cohort) with those directly transferred to an EVT-C due to being in its catchment area (mothership cohort). Because the EVT-C location depended on rotating shifts, the population exposed to both cohorts was the same, and belonging to one or the other was defined by the stroke date (pseudoprobability sampling). EMS training on the M-DIRECT scale consisted of 2 meetings, including lectures and practice, and a video tutorial available online. We also developed an android application (Escala Madrid-DIRECT, 2017) for optional use to facilitate calculating the score. The duration of the study was determined by a predefined sample size. This study was approved by the Madrid Community Ethics Committee.

Study protocol

For each stroke code activated, EMS personnel attending to the patient communicated onsite by telephone to the SUMMA-112 Stroke Coordination Center. If the nearest SU was at an EVT-C, the patient was directly transferred to this EVT-C (mothership cohort). In the remaining cases, the patient's destination was defined according to the M-DIRECT score (M-DIRECT cohort): <2 points (negative), to the nearest SU; and ≥ 2 points (positive), to the nearest EVT-C. Symptom onset, clinical information, first SBP measured, age, and resulting M-DIRECT score were transmitted from EMS to the coordination center and recorded in an anonymized secure database. For every

patient in both cohorts, a call was made by EMS to the neurologist on duty receiving the patient to confirm reception. Regardless of the study, urgent care, imaging, and decision-making regarding treatment in the various centers were carried out as usual and according to international guidelines.¹⁵ Patients with M2-MCA or basilar artery occlusions, Alberta Stroke Programme Early CT Score <6 , NIHSS score <6 , or >6 hours from symptoms onset were considered eligible on the basis of consensus between neurologist and neuroradiologist on duty, usually after advanced neuroimaging studies. IV thrombolysis (IVT) preceded EVT unless it was contraindicated. Interventional neuroradiologists providing EVT were blinded to the M-DIRECT assessment because they were called only after patient evaluation by a neurologist and after neuroimaging was performed. Whether the patient was directly transferred because of a positive M-DIRECT or for being closer to that center was not communicated to the interventional team. If a patient was transferred to a center without EVT capabilities and subsequently required EVT, an urgent secondary transfer was made to the corresponding EVT-C. Diagnostic and procedure details were prospectively recorded at each center and incorporated into a common database through anonymized patient identifiers.

Comparison with previous studies

We conducted a PubMed search with the term prehospital stroke for articles published between January 2015 and February 2019. From 365 results, 30 articles addressed validation of

prehospital stroke scales for identifying LVO or EVT and were included for review. Twenty-four articles were not suitable for comparison for any of the following reasons: the scale evaluation was not done by EMS (e.g., were derived from registries, calculated from other scales, or performed by physicians at the destination center); the scale included items not assessable by EMS (e.g., neuroimaging); the study population was previously selected by outcome (e.g., only ischemic strokes were analyzed) or after screening by another prehospital stroke scale; or the study population was small ($n < 100$). The 6 remaining articles were analyzed for comparison.

Statistical analysis

From the results of our previous study,⁷ the sample size was calculated with N query advisor software (Statistical Solutions Ltd, Cork, Ireland) for 80% power and 95% confidence. The estimated total sample size was 525.

We used SPSS version 21.0 software (SPSS, Chicago, IL) for the statistical analysis. We applied χ^2 tests for comparison of dichotomous variables, t tests for independent samples of normally distributed continuous variables, and Mann-Whitney U tests for continuous variables without a normal distribution. We built cross-tabulations to define sensitivity, specificity, and predictive values for the use of EVT.

Results

The SUMMA-112 EMS registered 564 patients with stroke code in the prehospital setting from March 1, 2017, to June 19, 2017. Twenty-three (4.1%) patients were excluded from the analyses due to missing or incomplete clinical information. Of the 541 patients included, 214 (39.6%) were within the catchment area of an EVT-C, making up the mothership cohort. In 327 (60.4%) cases, the nearest SU was at a center without EVT capabilities, making up the M-DIRECT cohort (figure 2). There were no significant differences in the baseline characteristics of the patients included in both cohorts (table 2). Information on vascular neuroimaging, treatments, and outcomes of treated patients can be found in table 3.

M-DIRECT scale performance

In the M-DIRECT cohort, 100 (30.6%) patients scored ≥ 2 points on the M-DIRECT scale, and all were directly transferred to the nearest EVT-C. EVT was performed on 53 (53%) M-DIRECT-positive patients. Reasons for exclusion among other patients with initial LVO (internal carotid artery–M1 MCA, M2 MCA, or basilar artery) were recanalization (1), distal occlusion (3) and absence of salvageable tissue or perfusion mismatch (3).

The remaining 227 (69.4%) patients scored < 2 points. Secondary transfer for EVT evaluation was required for 24 (10.6%) of these patients, and EVT was ultimately performed on 14 (5.8%). Reasons for exclusion from EVT were recanalization (6, 5 of whom had received IVT), distal occlusion (1), absence

of salvageable tissue or perfusion mismatch (2), and impossibility to catheterize (1). The other 13 patients with LVO on initial imaging did not have a secondary transfer because of recanalization (3, 2 of whom had received IVT), distal occlusion (7), and absence of salvageable tissue or perfusion mismatch (3) during admission at the first destination. Protocol deviations occurred for 6 patients who were directly transferred to an EVT-C despite a low score, at the discretion of the neurologist on duty due to IVT contraindications. None of these patients subsequently received EVT because of the absence of a treatable LVO, therefore being correctly classified by the scale the first time.

In the supplementary analysis, 45 (12.3%) patients in the M-DIRECT cohort met the inclusion criteria for EVT according to Class 1A recommendations. Of them, 34 (75.6%) were M-DIRECT positive and 33 (97.1%) received EVT. Eleven (24.4%) patients were M-DIRECT negative and 8 (72.7%) received EVT. In the mothership cohort, 27 (11.9%) patients met the inclusion criteria for EVT according to Class 1A recommendations, and 25 (92.6%) received EVT.

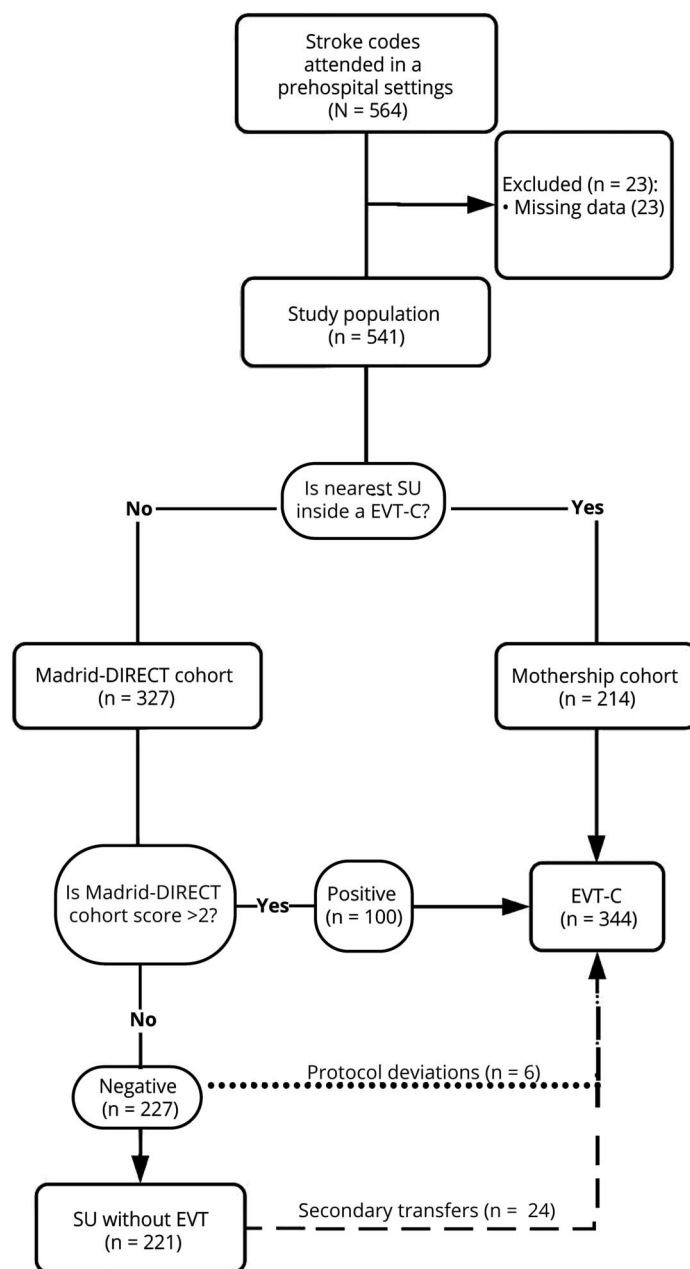
Time from symptom onset to door was significantly shorter in M-DIRECT-positive patients, as expected for more severe strokes. Door to needle times were similar in both groups. Time from first door to groin puncture was significantly longer in the M-DIRECT-negative patients (median difference 92 minutes) due to secondary transfers, whereas EVT-C door to groin puncture times were shorter in these patients (median difference 38 minutes), probably because diagnosis and neuroimaging studies were available from the first center.

In general, IVT preceded EVT unless it was contraindicated. Among patients with ischemic stroke, absolute contraindications for IVT were present in 71 (33%) of the mothership cohort and in 116 (36%) of the M-DIRECT cohort (85 M-DIRECT-negative and 31 M-DIRECT-positive patients).

To confirm the role of SBP in identifying EVT candidates, we compared SBP values among different diagnoses and treatments. The SBP measured initially was significantly higher among patients with intracranial bleeding compared with those with ischemic stroke, with a mean difference of 19.5 mm Hg (95% confidence interval 12.6–26.3) ($p < 0.001$). In addition, patients treated with EVT had significantly lower SBP values compared with nontreated patients with ischemic stroke, with a mean difference of 10.6 mm Hg (95% confidence interval 4.6–16.7) ($p < 0.001$).

Regarding very elderly patients (age ≥ 85 years), EVT rates among patients with LVO were similar in the M-DIRECT and mothership cohorts: 4 of 8 vs 5 of 7 for internal carotid artery–M1 MCA and 1 of 3 vs 1 of 4 for M2 MCA occlusions. Four M-DIRECT-positive patients had been

Figure 2 Study flowchart



DIRECT = Direct Referral to Endovascular Center; EVT = endovascular thrombectomy; EVT-C = EVT-capable center; SU = stroke unit.

exempted from the age score modifier due to an excellent premorbid status. Twenty patients with a high score on clinical items were classified as M-DIRECT negative because of the age score; 4 of them (20%) had an LVO (3 M1 MCA and 1 basilar occlusion), and only 1 patient (5%) received EVT.

For global prediction of EVT, the M-DIRECT scale showed 79% sensitivity, 82% specificity, 53% positive predictive value (PPV), and 94% negative predictive value. Among patients with ischemic stroke, the PPV for EVT increased to 75%. Globally, treatment rates in the M-DIRECT cohort were similar to those in the mothership cohort, 30.9% vs 31.5% for

EVT and 30.9% vs 35.6% for IVT among patients with ischemic stroke. However, only 38% of the M-DIRECT cohort were admitted to an EVT-C compared with 100% of the mothership cohort. Hence, against a hypothetical mothership paradigm in which every patient with stroke code is transferred to an EVT-C to ensure access to treatment, the M-DIRECT scale would save 62% of potential overload. In addition, the outcomes of patients receiving EVT measured with a modified Rankin Scale at 3 months were similar between the mothership and M-DIRECT cohorts. Only a few previous studies on pre-hospital scales have reported EVT performance. Compared to other scales, the M-DIRECT achieved much higher PPV for EVT with similar sensitivity (table 4).

Table 2 Baseline characteristics of included patients

Variable	Mothership cohort (n = 214)	M-DIRECT cohort (n = 327)	p Value	M-DIRECT score <2 (n = 227)	M-DIRECT score ≥2 (n = 100)	p Value
Age, mean ± SD, y	68.4 ± 15.7	69.1 ± 15.8	0.58	69.3 ± 16.6	68.5 ± 14.1	0.65
Female sex, n (%)	93 (43.5)	157 (48)	0.30	109 (48)	48 (48)	0.99
SBP, mean ± SD, mm Hg	151.5 ± 30.4	153.1 ± 29	0.50	157.6 ± 30.3	143.1 ± 23.2	0.00
Time from onset to first door, ^a median (IQR), min	108 (70–234)	119 (73–227)	0.66	121 (75–241)	95 (70–185)	0.04
NIHSS score on admission, median (IQR)	9 (3–17)	9 (3–18)	0.40	5 (2–11)	18 (13–21)	0.00
Diagnosis, n (%)			0.22			0.00
Ischemic stroke ^b	127 (59.3)	217 (66.4)		146 (64.3)	71 (71)	
Hemorrhagic stroke	39 (18.2)	45 (13.8)		24 (10.6)	21 (21)	
Stroke mimic	48 (22.4)	65 (19.9)		57 (25.1)	8 (8)	

Abbreviations: IQR = interquartile range; M-DIRECT = Madrid-Direct Referral to Endovascular Center; NIHSS = NIH Stroke Scale; SBP = systolic blood pressure.
^a Minutes from symptom onset or last time seen well to door of the first hospital (endovascular thrombectomy-capable center or not); missing data for 24 patients in the M-DIRECT cohort and 20 patients in the mothership cohort (unwitnessed).
^b Includes TIA with persisting symptoms at emergency medical services evaluation.

Discussion

This is the first study to evaluate the performance of a pre-hospital scale as decision-making tool for direct transfer for EVT, compared with a simultaneous mothership cohort, in a real-world population of nonselected patients with stroke code who were evaluated and registered onsite by EMS with a comprehensive report of diagnostic procedures, treatments, and outcomes. First, EMS compliance was ≈96%, which demonstrates the ease of use of the scale. The M-DIRECT scale identified patients appropriate for EVT in the prehospital setting with a PPV of 53%, which is at least twice as accurate as other well-known prehospital scales with recently reported PPVs between 17% and 28%.^{8,10,16,17} Among patients with ischemic stroke, there were no differences between EVT rates in the M-DIRECT and mothership cohorts. We also found similar IVT rates in both cohorts, as opposed to what would be expected for longer transfer times among M-DIRECT–positive patients, for whom IVT rates were even higher. This equity between both cohorts is the most important achievement for our network. Until 2017, routing protocols were based on the drip-and-ship paradigm, and patients were transferred to the nearest SU regardless of EVT capabilities. As shown in a previous study, this led to high rates of secondary transfers among patients receiving EVT (69.8%), and EVT was less likely for patients first delivered to an SU without EVT compared with those closer to an EVT-C (13.9% vs 24%).⁷ In this study, only 14 of 107 (13.1%) patients who needed EVT required secondary transfer, and EVT rates were globally higher (31.1%).

Using EVT as the main outcome may raise some concerns, given that EVT eligibility can change over time and is subject to the interpretation of treating physicians. As evidence grows in favor of treatment, more patients may become EVT eligible.

However, the same argument could be used against the concept of LVO. Although it may seem a more objective criterion, the definition of treatable occlusions changes at the same time that EVT eligibility changes. Moreover, the same vessel occlusion may be treatable or not, depending on other patient characteristics. In addition, most studies on prehospital LVO identification exclude those patients without vessel imaging, who are for the same reason not suitable for EVT, causing a positive selection bias. Thus, from a practical perspective, EVT seemed for us a much more accurate measure for the organizational purposes of our stroke network. It could also be argued whether this measure implies a performance bias; M-DIRECT–positive patients would be more likely to be treated because they were directly transferred for the same reason. However, if we look at the numbers, both the mothership and M-DIRECT cohorts showed equal EVT rates, despite only one-third of the M-DIRECT cohort being directly transferred. In the secondary analysis of patients who met Class 1A recommendations, EVT rates were also equally distributed between the cohorts (91.1% vs 92.6%), and M-DIRECT–positive patients were more likely to receive EVT than M-DIRECT–negative patients (97.1% vs 72.7%). We also found similar EVT rates in very elderly patients, indicating a reduced risk of performance bias in this group.

There is increasing evidence supporting the inverse relationship between patient SBP and the likelihood of EVT.^{7,18,19} This study responds to an emergent call for tools that help better distinguish LVO from hemorrhagic strokes and that identify EVT-eligible patients among those with LVO in the prehospital setting.²⁰ The M-DIRECT scale ruled out 53% of hemorrhagic strokes, better than other scales that have reported rule-out rates between 2% and 40% for intracerebral hemorrhages, according to various studies.^{10,17,21}

Table 3 Urgent neurovascular imaging and treatments of patients with ischemic stroke

	Mothership cohort (n = 127)	M-DIRECT cohort (n = 217)	p Value	M-DIRECT score <2 (n = 146)	M-DIRECT score ≥2 (n = 71)	p Value
Vascular imaging, n (%)^a			0.30			0.00
TCD	10 (7.9)	29 (13.4)		28 (19.2)	1 (1.4)	
CT angiography	70 (55.1)	97 (44.7)		81 (55.5)	16 (22.5)	
MR angiography	1 (0.8)	3 (1.4)		3 (2.1)	0 (0)	
Arteriography	42 (33.1)	70 (32.3)		17 (11.6)	53 (74.6)	
Vessel occlusion, n (%)			0.21			0.00
ICA-M1 MCA	40 (31.5)	63 (29)		20 (13.7)	43 (60.6)	
M2 MCA	22 (17.3)	25 (11.5)		11 (7.5)	14 (19.7)	
BA	3 (2.4)	9 (4.1)		6 (4.1)	3 (4.2)	
Other	15 (11.8)	12 (5.5)		11 (7.5)	1 (1.4)	
Acute stroke treatment						
IVT, n (%)	44 (35.6)	67 (30.9)	0.47	39 (26.7)	28 (39.4)	0.06
Time from door to IVT, median (IQR), min	37 (30–50)	40 (30–54)	0.72	42 (34–49)	38 (28–56)	0.57
EVT, n (%)	40 (31.5)	67 (30.9)	0.91	14 (9.6)	53 (74.6)	0.00
Time from first door to groin puncture, median (IQR), min ^b	85 (65–120)	91 (74–154)	0.25	180 (129–215)	88 (69–113)	0.00
Time from EVT-C door to groin puncture, median (IQR), min	75 (62–100)	77 (55–101)	0.83	48 (30–66)	88 (69–113)	0.02
EVT according to vessel occlusion, n (%)						
ICA-M1 MCA	28 (70)	50 (79.4)		11 (55)	40 (93)	
M2 MCA	11 (50)	11 (44)		1 (9.1)	10 (71.4)	
BA	1 (33.3)	6 (66.7)		3 (50)	3 (100)	
Other	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Successful recanalization, n (%) ^c	31 (77.5)	56 (83.6)	0.38	12 (85.7)	44 (83)	0.79
Independent at 3 mo (mRS score <3), n (%) ^d	20 (60.6)	29 (53.7)	0.47	8 (61.5)	21 (51.2)	0.51

Abbreviations: BA = basilar artery; EVT = endovascular treatment; EVT-C = EVT-capable center; ICA = internal carotid artery; IQR = interquartile range; IVT = IV thrombolysis; M-DIRECT = Madrid-Direct Referral to Endovascular Center; MCA = middle cerebral artery; MR = magnetic resonance; mRS = modified Rankin Scale; TCD = transcranial Doppler/duplex.

^a“Other” includes posterior cerebral artery, anterior cerebral artery, posteroinferior cerebellar artery, and M3 segment of middle cerebral artery.

^bOnly last technique is shown for each patient.

^cMinutes from door of the first hospital (EVT-C or not) to groin puncture (including secondary transfer times).

^dDefined by Thrombolysis in Cerebral Infarction grade 2b or 3.

^eMissing follow-up for 7 patients in the mothership cohort and 1 M-DIRECT-negative and 12 M-DIRECT-positive patients in the M-DIRECT cohort (n = 87 of 107).

The scale sensitivity for any vessel occlusion is modest: 68% for internal carotid artery–M1 MCA and 63% including M2 MCA and basilar artery occlusions. However, among patients with LVO, those who were M-DIRECT positive received EVT in 93% and 88% of the cases, respectively. In the mothership cohort, EVT rates were significantly lower, 70% and 59%, respectively, which is in line with the highest rates reported in other networks.^{5–12} Thus, the M-DIRECT scale was useful in identifying actual EVT-suitable patients among those with LVO, resulting in 79% sensitivity and 75% PPV for EVT among

patients with ischemic stroke. Among patients eligible for EVT, all groups achieved high rates of successful recanalization (~80%), and we found no significant differences in independence at 3 months measured by the modified Rankin Scale, either between the mothership and M-DIRECT cohorts or between M-DIRECT-negative and M-DIRECT-positive patients.

The inclusion of age in prehospital triage of acute stroke is still controversial. On the one hand, most experts agree on

Table 4 Performance of reported cutoff points from prehospital scales regarding LVO and EVT

Reference	Year	Scale	EMS scale compliance, %	Sensitivity for LVO, %	Specificity for LVO, %	PPV for LVO, %	NPV for LVO, %	Sensitivity for EVT, %	Specificity for EVT, %	PPV for EVT, %	NPV for EVT, %
29	2019	RACE	90	66	72	29	93	NR	NR	NR	NR
12	2018	RACE	77	79–84 ^a	60–62 ^a	35–42 ^a	NR	75	55	20	94
8	2018	RACE	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	22–30 ^b	NR
17	2017	RACE	NR	68	60	21	92	67	60	20	92
16	2016	RACE	75	78	63	NR	NR	NR	NR	17	96
30	2016	MPSS	NR	NR	NR	NR	NR	100	NR	5	100
M-DIRECT scale			96	63–68 ^a	82–91 ^a	43–61 ^a	75–86 ^a	79	82	53	94

Abbreviations: EMS = emergency medical services; EVT = endovascular thrombectomy; LVO = large vessel occlusion; M-DIRECT = Madrid-Direct Referral to Endovascular Center; MPSS = Maria Prehospital Stroke Scale; NPV = negative predictive value; NR = not reported; PPV = positive predictive value; RACE = rapid arterial occlusion evaluation.

^a Depending on LVO definition.

^b Depending on time from symptom onset to door.

considering premorbid function for more efficient patient selection.^{20,22–24} On the other hand, in a subgroup analysis of randomized trials, EVT has been shown to be beneficial in older patients,²⁵ and delays in treatment could be more harmful in this group.² It is well known that advanced age and poor premorbid function usually go hand in hand. Most subgroup analyses compared older and younger patients using 70 or 80 years of age as cutoffs. However, given that the proportion and outcomes of patients >85 years (lower limit of the M-DIRECT score modifier) have not yet been reported, the newest stroke guidelines note the lack of evidence for the very old.¹ Randomized clinical trials had strict inclusion criteria (e.g., modified Rankin Scale score 0–1, collateral status, small core, short times to treatment), which might not reflect the conditions of our oldest real-world patients. As an example, a recent presentation comparing patients eligible for EVT from the German Stroke Registry with those of the Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERMES) collaboration showed that real-world patients are older (median age 75 vs 68 years) and have worse baseline status (modified Rankin Scale score >1, 20% vs 5%) than those included in large randomized clinical trials.²⁶ Several studies have shown that the very old are less likely to be eligible for EVT and that the benefits of EVT appear to decline with age.^{7,27,28} We opted for a high cutoff age, for which an excellent premorbid status is required to qualify for a direct transfer to a distant EVT-C; however, in no case did age or SBP constitute per se a reason for exclusion from treatment.

This study has several limitations. As a multicenter real-world study, diagnostic and therapeutic procedures were not strictly homogeneous and were at the discretion of the attending physicians. Nevertheless, vessel imaging was available for >92% of patients with ischemic stroke. In our setting, the M-DIRECT scale increased treatment rates,

reduced urgent transfers, and prevented EVT-C overload. Therefore, a hypothetical randomization of M-DIRECT–positive patients might negatively affect patient outcomes, a high price for stronger evidence of its utility. Assessment of interrater reliability of the M-DIRECT scale is lacking because it was designed and validated in prospective cohorts of patients with acute stroke, and prehospital evaluation from different raters was not feasible in this setting. In a recent study by SAMUR (EMS and rescue service of Madrid) including 198 patients, M-DIRECT scale showed 72% sensitivity and 72% PPV for LVO, being as accurate as NIHSS best cutoff.³¹ We reported only outcomes at 3 months for EVT patients to avoid information bias because data on follow-up were lacking for certain patients without EVT such as stroke mimics, or those directly admitted to the intensive care unit or dead before admission to the neurology ward, because most of them were not included in the Madrid Stroke Registry. However, we believe that routing protocols should not significantly change the outcomes of patients not receiving EVT in our network because all areas provide similar standards of care.

The generalizability of the M-DIRECT scale may be limited. In our setting, EMS have a long development in stroke code, and the stroke mimics rate is relatively low ($\approx 20\%$). In rural areas with more heterogeneous EMS or volunteer responders, with lower rates of LVO among patients with suspected stroke, the predictive value of the scale could be reduced. The rationale of the M-DIRECT scale was to increase the specificity of patient selection for EVT over existing scales without decreasing its sensitivity. However, in settings where EVT-Cs could manage a higher load or where primary stroke centers could not provide adequate standards of care for patients with hemorrhagic strokes or severe ischemic strokes who do not require EVT, less accurate patient selection might be desirable, based on stroke severity

and not focusing on EVT eligibility. In addition, the M-DIRECT scale has been tested in an urban setting, where SUs and EVT-Cs are not far from each other and EVT is usually feasible even after a secondary transfer. In areas where a secondary transfer clearly puts EVT eligibility at risk, a higher sensitivity would be preferable. Although other scales can be properly tuned with different cutoffs, we considered that either their sensitivity or specificity was too low to determine routing in our network.

Implementation of the M-DIRECT scale in prehospital triage of acute stroke in our network has achieved similar treatment rates and outcomes, avoiding 62% of the overload expected from a mothership paradigm and reducing secondary transfers by 5 times vs the previous drip-and-ship paradigm. Further studies measuring direct and indirect costs after application of the M-DIRECT scale will be conducted soon.

Acknowledgment

The authors thank the SUMMA-112 Coordination Center and the Community of Madrid Health Service (Servicio Madrileño de Salud) for making this possible. Special thanks go to Patrick Lyden, MD (Department of Neurology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA), and Al Oviedo Pacino II, BS (president of BlueCloud by HealthCarePoint), for their critical review of the manuscript. Language help was provided by Morote Traducciones.

Study funding

No targeted funding reported.

Disclosure

The authors report no disclosures relevant to the manuscript. Go to Neurology.org/N for full disclosures.

Publication history

Received by *Neurology* March 3, 2019. Accepted in final form September 2, 2019.

Appendix Authors

Name	Location	Role	Contribution
Jorge Rodríguez-Pardo, MD	La Paz University Hospital, Madrid, Spain	Author	Study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, manuscript draft
Nicolás Riera-López, MD	SUMMA-112, Madrid, Spain	Author	Study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, manuscript draft
Blanca Fuentes, MD, PhD	La Paz University Hospital, Madrid, Spain	Author	Study concept and design, analysis and interpretation of data, manuscript draft, revision for intellectual content

Appendix (continued)

María Alonso de Leciñana, MD, PhD	La Paz University Hospital, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content
Sergio Secades-García, MD	La Paz University Hospital, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft
Julia Álvarez-Fraga, MD	La Paz University Hospital, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft
Pablo Busca-Ostolaza, MD	SUMMA-112, Madrid, Spain	Author	Manuscript draft, revision for intellectual content
Joaquín Carneado-Ruiz, MD, PhD	Puerta de Hierro-Majadahonda University Hospital, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content
Jaime Díaz-Guzmán, MD, PhD	Doce de Octubre University Hospital, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content
José Egido-Herrero, MD	San Carlos University Hospital Clinic, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content
Antonio Gil-Núñez, MD, PhD	Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content
Jaime Masjuan-Vallejo, MD, PhD	Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content
Verónica Real-Martínez, DNP	SUMMA-112, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft
José Vivancos-Mora, MD, PhD	La Princesa University Hospital, Madrid, Spain	Author	Acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content
Exuperio Díez-Tejedor, MD, PhD	La Paz University Hospital, Madrid, Spain	Author	Study concept and design, manuscript draft, revision for intellectual content

References

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke* 2018;49:e46–e110.
2. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital transfer before thrombectomy is associated with delayed treatment and worse outcome in the STRATIS registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). *Circulation* 2017;136:2311–2321.
3. Kobayashi A, Czlankowska A, Ford GA, et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eur J Neurol* 2018;25:425–433.
4. Turc G, Maier B, Naggara O, et al. Clinical scales do not reliably identify acute ischemic stroke patients with large-artery occlusion. *Stroke* 2016;47:1466–1472.
5. Scheitz JF, Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, et al. Clinical selection strategies to identify ischemic stroke patients with large anterior vessel occlusion: results from SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Registry). *Stroke* 2017;48:290–297.

6. Kummer BR, Gialdini G, Sevush JL, Kamel H, Patsalides A, Navi BB. External validation of the Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:1270–1274.
7. Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, Alonso de Leciñana M, et al. The direct referral to endovascular center criteria: a proposal for pre-hospital evaluation of acute stroke in the Madrid Stroke Network. *Eur J Neurol* 2017;24:509–515.
8. Requena M, Pérez de la Ossa N, Abilleira S, et al. Predictors of endovascular treatment among stroke codes activated within 6 hours from symptom onset. *Stroke* 2018;49:2116–2121.
9. Gerschenfeld G, Muresan IP, Blanc R, et al. Two paradigms for endovascular thrombectomy after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 2017;74:549–556.
10. Václavík D, Bar M, Klečka L, Holeš D, Čábal M, Mikulík R. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav* 2018;7:e01087.
11. Beume LA, Hieber M, Kaller CP, et al. Large vessel occlusion in acute stroke: Cortical symptoms are more sensitive prehospital indicators than motor deficits. *Stroke* 2018;49:2323–2329.
12. Carrera D, Gorchs M, Querol M, et al. Revalidation of the RACE scale after its regional implementation in Catalonia: a triage tool for large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg* 2018;11:751–756.
13. Catanese L, Gupta R, Griessenauer CJ, et al. Patterns of stroke transfers and identification of predictors for thrombectomy. *World Neurosurg* 2019;121:e675–e683.
14. Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Ximénez-Carrillo A, et al. Futile interhospital transfer for endovascular treatment in acute ischemic stroke: the Madrid Stroke Network experience. *Stroke* 2015;46:2156–2161.
15. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020–3035.
16. Pérez de la Ossa N, Ribó M, Jiménez X, Abilleira S. Prehospital scales to identify patients with large vessel occlusion: it is time for action. *Stroke* 2016;47:2877–2878.
17. Zaidi SF, Shawver J, Espinosa Morales A, et al. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg* 2017;9:631–635.
18. Inoue M, Noda R, Yamaguchi S, et al. Specific factors to predict large-vessel occlusion in acute stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:886–891.
19. Uchida K, Yoshimura S, Hiyama N, et al. Clinical prediction rules to classify types of stroke at prehospital stage: Japan Urgent Stroke Triage (JUST) score. *Stroke* 2018;49:1820–1827.
20. Van Gaal S, Demchuk A. Clinical and technological approaches to the prehospital diagnosis of large vessel occlusion. *Stroke* 2018;49:1036–1043.
21. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale. *Stroke* 2014;45:87–91.
22. Keenan KJ, Kircher C, McMullan JT. Prehospital prediction of large vessel occlusion in suspected stroke patients. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20:34.
23. Goyal M, Menon BK, Wilson AT, et al. Primary to comprehensive stroke center transfers: appropriateness, not futility. *Int J Stroke* 2018;13:550–553.
24. Van Gaal SC, Kamal N, Betzner MJ, et al. Approaches to the field recognition of potential thrombectomy candidates. *Int J Stroke* 2017;12:698–707.
25. Campbell BCV, Hill MD, Rubiera M, et al. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke* 2016;47:798–806.
26. Wollenweber F, Fiehler J. Stroke thrombectomy in clinical practice: results from the German stroke registry–endovascular treatment. Presented at the 4th European Stroke Organization Conference; May 22, 2019; Milan, Italy.
27. Jayaraman MV, McTaggart RA. Endovascular treatment of anterior circulation large vessel occlusion in the elderly. *Front Neurol* 2018;8:713.
28. Venema E, Mulder MJHL, Roozenbeek R, et al. Selection of patients for intra-arterial treatment for acute ischaemic stroke: development and validation of a clinical decision tool in two randomised trials. *BMJ* 2017;357:j1710.
29. Dickson RL, Crowe RP, Patrick C, et al. Performance of the RACE score for the prehospital identification of large vessel occlusion stroke in a suburban/rural EMS service. *Prehosp Emerg Care* 2019;22:1–10.
30. Suzuki Y, Hasegawa Y, Tsumura K, et al. Prehospital triage for endovascular clot removal in acute stroke patients. *Acute Med Surg* 2016;4:68–74.
31. Matías García MJ, Ferrero Lobo S, Corral Torres E, Jiménez Gallego RM. NIHSS as a suitable prehospital method to evaluate large-vessel occlusion in EMS. Presented at the EMS2019 Conference; April 29, 2019; Madrid, Spain.

Supplemental Table I. Performance of clinical items of the DIRECT criteria regarding EVT.

ITEM (NIHSS score)	Correctly classified	Sensitivity	Positive predictive value
Mild facial palsy (0-1)	42%	36%	21%
Severe facial palsy (2-3)	64%	55%	22%
Lower limb drift (0-2)	46%	18%	12%
Lower limb palsy (3-4)	73%	64%	30%
Upper limb drift (0-2)	39%	18%	10%
Upper limb palsy (3-4)	77%	68%	28%
Gaze deviation (1-2)	74%	59%	31%
Mild aphasia (0-1)	51%	0%	0%
Severe aphasia (2)	76%	59%	33%
Hemineglect (2)	83%	27%	40%

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

Supplemental Table II. Urgent neurovascular imaging techniques of ischemic stroke patients

Neurovascular imaging*	Mothership cohort (n = 137)	Madrid-DIRECT cohort (n = 240)
TCD, n (%)	11 (8)	33 (13.8)
CT angiography, n (%)	76 (55.5)	113 (47.1)
MRI angiography, n (%)	1 (0.7)	4 (1.7)
Arteriography, n (%)	42 (30.7)	71 (29.6)

CT: computed tomography. MRI: magnetic resonance imaging. TCD: transcranial doppler/duplex. *Only most advanced technique is shown for each patient.

Supplemental Table III. Urgent neurovascular imaging techniques of ischemic stroke patients according to Madrid-DIRECT score

Neurovascular imaging*	Madrid-DIRECT <2 (n = 169)	Madrid-DIRECT ≥2 (n = 71)
TCD, n (%)	32 (18.9)	1 (1.4)
CT angiography, n (%)	97 (57.4)	16 (22.5)
MRI angiography, n (%)	4 (2.4)	0 (0)
Arteriography, n (%)	18 (10.7)	53 (74.6)




CT: computed tomography. MRI: magnetic resonance imaging. TCD: transcranial doppler/duplex. *Only most advanced technique is shown for each patient.

Artículo 3

Contraindications to intravenous thrombolysis in prehospital triage of thrombectomy candidates.

European Journal of Neurology. 2020. 27:2439-2445

Contraindications to intravenous thrombolysis in prehospital triage of thrombectomy candidates

J. Rodríguez-Pardo^a , S. Secades-García^a, N. Riera-López^b , M. Alonso de Leciñana^a, V. Real-Martínez^b, J. Carneado-Ruiz^c, J. Díaz-Guzmán^d, E. Díez-Tejedor^a, J. Egido-Herrero^e, A. Gil-Núñez^f, M. C. Matute-Lozano^g, S. Trillo^h, R. Vera-Lechuga^g, J. Vivancos-Mora^h, Á. Ximénez-Carrillo^h and B. Fuentes^a 

^aDepartment of Neurology, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; ^bStroke Code Coordination Center, Servicio de Emergencias Médicas SUMMA-112, Madrid; ^cDepartment of Neurology, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; ^dDepartment of Neurology, Hospital Universitario Doce de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid; ^eDepartment of Neurology, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid; ^fDepartment of Neurology, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid; ^gDepartment of Neurology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá; and ^hDepartment of Neurology, Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

Keywords:
fibrinolytic therapy,
thrombectomy,
emergency medical
services

Received 8 June 2020
Accepted 30 June 2020

*European Journal of
Neurology* 2020, **27**: 2439–
2445

doi:10.1111/ene.14429

Background and purpose: The existence of contraindications to intravenous thrombolysis (IVT) is considered a criterion for direct transfer of patients with suspected acute stroke to thrombectomy-capable centers in the prehospital setting. Our aim was to assess the utility of this criterion in a setting where routing protocols are defined by the Madrid – Direct Referral to Endovascular Center (M-DIRECT) prehospital scale.

Methods: This was a *post hoc* analysis of the M-DIRECT study. Reported contraindications to IVT were retrospectively collected from emergency medical services reports and categorized into late window, anticoagulant treatment and other contraindications. Final diagnosis and treatment rates were compared between patients with and without reported IVT contraindications and according to anticoagulant treatment or late window categories.

Results: The M-DIRECT study included 541 patients. Reported IVT contraindications were present in 227 (42.0%) patients. Regarding final diagnosis no significant differences were found between patients with or without reported IVT contraindications: ischaemic stroke (any) 65.6% vs. 62.1%, ischaemic stroke with large vessel occlusion (LVO) 32.2% vs. 28.3%, hemorrhagic stroke 15.4% vs. 15.6%, stroke mimic 18.9% vs. 22.3% respectively. Amongst patients with LVO, endovascular thrombectomy (EVT) was performed less often in the presence of IVT contraindications (56.2% vs. 74.2%). M-DIRECT-positive patients had higher rates of LVO and EVT compared with M-DIRECT-negative patients independent of reported IVT contraindications.

Conclusions: Reported IVT contraindications alone do not increase EVT likelihood and should not be considered to determine routing in urban stroke networks.

INTRODUCTION

Timely treatment of patients with acute ischaemic stroke and persistent large vessel occlusion (LVO) by endovascular thrombectomy (EVT) is critically important to achieve good functional outcomes [1]. To

Correspondence: J. Rodríguez-Pardo, Department of Neurology, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Paseo de la Castellana 261, Madrid, Spain, 28046 (tel.: 34-91-7277444; fax: 34-91-3581403; e-mail: jrpardodenedonlebut@salud.madrid.org).

avoid treatment delay, several prehospital scales and varied routing protocols have been developed aiming to select potential EVT candidates [2]. The main approach to ensure timely access to EVT is the implementation of protocols for direct transfer of selected patients to EVT-capable centers (EVT-C). However, intravenous thrombolysis (IVT) is recommended prior to EVT unless contraindicated and should be initiated as quickly as possible [3]. Unlike EVT, IVT is widely available in stroke centers, stroke units and other hospitals in most stroke networks, and so bypassing these facilities could result in significant delays or even loss of opportunity of receiving IVT. For this reason, various recommendations have been published considering times from onset to treatment and transfer times to decide routing of IVT-eligible patients [3–5]. However, it is unclear whether acute stroke patients with reported contraindications to IVT (out of time window, on anticoagulant treatments, recent major surgeries etc.) should be invariably transferred to an EVT-C. Recent publications include the existence of IVT contraindications as a solid reason for direct transfer to EVT-C [6–8]. Since 2017, in the Community of Madrid, prehospital routing protocols for acute stroke patients include the application by local emergency medical services (EMS) of the Madrid – Direct Referral to Endovascular Center (M-DIRECT) scale, a simple prehospital tool for identification of EVT-eligible patients validated in a recent study [9]. In this study, protocol violations occurred for six patients who were directly transferred to an EVT-C despite a low M-DIRECT score (low probability of EVT) prior agreement between the attending physicians because of the existence of IVT contraindications. However, none of those patients subsequently received EVT because of the absence of a treatable LVO. Our aim was to investigate whether the inclusion of reported IVT contraindications would improve patient selection over the application of the M-DIRECT scale.

METHODS

Data availability statement

The data that support this study's findings are available from the author for correspondence upon request.

The M-DIRECT study

The M-DIRECT scale is a prehospital scale specially designed for identification of EVT-suitable patients, intended to reduce both secondary transfers and EVT-C overload in an urban stroke network. The M-

DIRECT score includes clinical examination (response to commands, gaze deviation, severe limb weakness and anosognosia or asomatognosia; adds 1 point for each altered item), systolic blood pressure (subtracts 1 point for each 10 mmHg over 170 mmHg) and age (subtracts 1 point for each year over 84 only for patients with impaired functional status). In the M-DIRECT study, the scale performance in a cohort of patients whose routing was determined by the scale score (M-DIRECT cohort) was compared with a simultaneous cohort of patients invariably transferred to EVT-C (mothership cohort) [9]. Medical attention and a basic neurological examination (including facial palsy, visual field defects, ataxia or other symptoms together with M-DIRECT clinical items) were provided by EMS physicians for both cohorts equally, although the M-DIRECT score was not determined or registered in the mothership cohort. No significant differences were found between the cohorts in terms of EVT rates and outcomes of treated patients, but with only 38% of the patients being admitted to the EVT-C in the M-DIRECT cohort (versus 100% in the mothership cohort). Full scoring rules and the study flowchart are presented in Supplementary material. This study was approved by the Madrid Community Ethics Committee; no consent was required (observational study).

Assessment of IVT contraindications

The potential IVT contraindications were gathered from EMS reports of patients participating in the study. They included time from symptom onset or last seen well and information about the medical history from the patient or their next of kin at the time of first attention. In addition, EMS teams had live access to a summary of the patients' medical records via the internet. Reporting potential IVT contraindications such as recent surgeries, severe head trauma or anticoagulation treatment by the EMS was part of previous stroke code protocols and remained unchanged during the study. The international normalized ratio or other measurements to evaluate the level of anticoagulation were not available for EMS on-site. For this study, contraindications for IVT were classified into three categories.

-Late presentation: Time from symptom onset or last time seen well to EMS dispatch ≥ 250 min (a minimum dispatch-to-needle time of 20 min was assumed) or unknown onset of symptoms.

-Anticoagulants: Reported anticoagulant treatment (heparin, warfarin/acenocoumarin or direct oral anticoagulants) with last dose being taken in the last 48 h or unknown last dose.

-Other absolute contraindications: according to the statement from the American Heart Association/

American Stroke Association published in February 2016, including previous intracerebral hemorrhage, stroke or severe head trauma in the previous 3 months, structural gastrointestinal malignancy or recent bleeding event within the previous 21 days, intracranial/spinal surgery in the previous 3 months, aortic dissection [10].

Patients' characteristics and treatments were analyzed according to the existence of any reported IVT contraindications. Anticoagulants and late presentation groups were also analyzed separately. LVO and EVT rates between patients with or without reported IVT contraindications were compared in mothership and M-DIRECT cohorts and according to the M-DIRECT score.

Statistical analysis

SPSS version 21.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. Chi-squared tests

were applied for comparison of dichotomous variables, *t* tests for independent samples of normally distributed continuous variables and Mann–Whitney *U* tests for continuous variables without a normal distribution.

RESULTS

The study flowchart is shown in Fig. 1. The M-DIRECT study included 541 consecutive stroke code patients attended by the EMS of the Community of Madrid (SUMMA-112): 214 (39.6%) were directly transferred to an EVT-C (mothership cohort) and 327 (60.4%) were routed according to the M-DIRECT scale (M-DIRECT cohort). Overall, reported contraindications for IVT were present in 227 patients (42%) and were equally distributed between the cohorts (Table 1). There were no significant differences in baseline characteristics, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission,

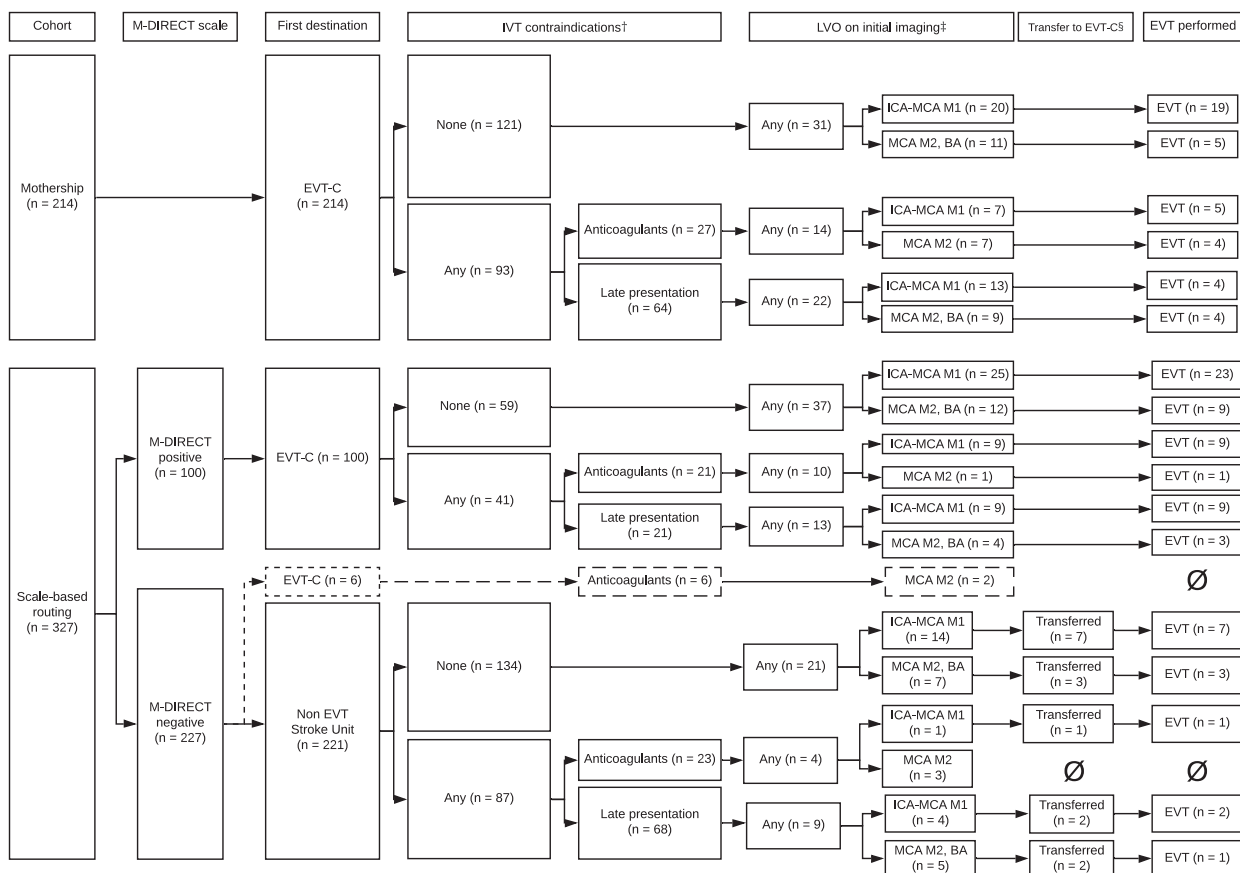


Figure 1 Study flowchart. BA, basilar artery; ICA-MCA M1, internal carotid artery - M1 segment of middle cerebral artery; MCA M2, M2 segment of middle cerebral artery. †23 patients had both contraindications and appear in Anticoagulants and Late presentation groups. Diagnosis and treatments of patients with Other contraindications are not shown. ‡Includes BA, ICA-M1 MCA and M2 MCA. §Another nine patients were transferred with posterior cerebral artery, vertebral artery or anterior cerebral artery occlusions; none of them received EVT.

Table 1 Distribution of reported IVT contraindications (IVTCI) between the cohorts

	Mothership cohort (<i>n</i> = 214)	M-DIRECT cohort (<i>n</i> = 327)	<i>P</i>	M-DIRECT-positive (<i>n</i> = 100)	M-DIRECT-negative (<i>n</i> = 227)	<i>P</i>
Any IVTCI	93 (43.5)	134 (41.0)	0.567	41 (41.0)	93 (41.0)	1.000
Anticoagulants	28 (13.1)	48 (14.7)	0.602	21 (21.0)	27 (11.9)	0.032
Late presentation	64 (29.9)	91 (27.8)	0.601	21 (21.0)	70 (30.8)	0.067
4–6 h OTD	13 (6.1)	28 (8.6)	0.285	6 (6)	22 (9.7)	0.272
Other IVTCI	9 (4.2)	15 (4.6)	0.833	5 (5)	10 (4.4)	0.813

IVTCI, intravenous thrombolysis contraindications; OTD, onset to dispatch time.

Table 2 Characteristics and treatments of included patients according to the existence of reported IVT contraindications (IVTCI)

	No IVTCI (<i>n</i> = 314)	IVTCI (<i>n</i> = 227)	<i>P</i>	Anticoagulants (<i>n</i> = 76)	<i>P</i>	Late presentation (<i>n</i> = 155)	<i>P</i>	4–6 h OTD (<i>n</i> = 41)	<i>P</i>
Age, mean ± SD	67.7 ± 15.9	70.4 ± 15.5	0.035	75 ± 12.0	0.000	68.2 ± 16.4	0.722	66.2 ± 20.3	0.733
Female sex, <i>n</i> (%)	146 (46.5)	104 (45.8)	0.875	30 (39.5)	0.204	74 (47.7)	0.651	18 (43.9)	0.758
NIHSS on admission, median (IQR)	9 (3–17)	11 (3–19)	0.121	13 (4–19)	0.085	10 (3–19)	0.680	13 (4–25)	0.670
Diagnosis, <i>n</i> (%)									
Ischaemic stroke	195 (62.1)	149 (65.6)	0.616	52 (68.4)	0.004	98 (63.2)	0.859	26 (63.4)	0.947
Haemorrhagic stroke	49 (15.6)	35 (15.4)		18 (23.7)		26 (16.8)		7 (17.1)	
Stroke mimic	70 (22.3)	43 (18.9)		6 (7.9)		31 (20.0)		8 (19.5)	
LVO, <i>n</i> (%)	89 (28.3)	73 (32.2)	0.339	29 (38.2)	0.092	44 (28.4)	0.616	12 (29.3)	0.922
IVT, <i>n</i> (%)	107 (34.1)	4 (1.8)	0.000	1 (1.3)	0.000	1 (0.6)	0.000	1 (2.4)	0.003
EVT, <i>n</i> (%)	66 (21.0)	41 (18.1)	0.394	20 (26.3)	0.123	23 (14.8)	0.068	9 (22.0)	0.716
EVT/LVO ratio	74%	56%	0.016	69%	0.714	52%	0.024	75%	0.753

EVT, endovascular thrombectomy; IQR, interquartile range; IVT, intravenous thrombolysis; LVO, large vessel occlusion; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OTD, onset to dispatch time. *P* values of univariate analysis comparing no IVTCI with IVTCI and each of the IVTCI subgroups with its absence are shown.

diagnosis, LVO or EVT rates between patients with and without reported IVT contraindications (Table 2). Nonetheless, the EVT/LVO ratio was significantly lower amongst patients with reported IVT contraindications, on account of those being evaluated more than 6 h from symptoms onset or last time seen well. Nevertheless, up to 14 patients out of 32 with LVO presenting after more than 6 h (43.8%) received EVT (10 wake-up strokes, three last seen well 6–8 h before, one basilar artery seen well 14 h before). Patients on anticoagulants were older, had higher rates of intracranial hemorrhage and lower rates of stroke mimics than those not on anticoagulants. Non-significantly higher NIHSS and LVO rates were also found amongst anticoagulated patients, although the EVT/LVO ratio was similar to that of patients without IVT contraindications. Four patients received IVT despite the existence of reported IVT contraindications by EMS (one patient on anticoagulation and international normalized ratio <1.7, one patient last seen well 5 h before admission and favorable advanced imaging, two patients with recent bleeding). Thirty-five patients with ischaemic stroke without reported IVT contraindications were excluded for treatment because

of low NIHSS or complete recovery at first hospital (11 patients in the mothership cohort, 1 M-DIRECT-positive and 23 negative patients).

Effect of reported IVT contraindications over M-DIRECT performance

There were no significant differences in the overall rates of reported IVT contraindications within M-DIRECT-positive and M-DIRECT-negative groups (Tables 3 and 4), although anticoagulated patients were more frequently classified as M-DIRECT-positive. No significant differences in LVO or EVT rates were found amongst M-DIRECT-positive patients according to the existence of reported IVT contraindications. Similarly, M-DIRECT-negative patients showed lower rates of LVO and EVT independent of the existence of reported IVT contraindications.

DISCUSSION

Current routing protocols of acute stroke patients aim to ensure equal and timely access to the most suitable treatment for each individual. Most modern stroke

Table 3 Large vessel occlusion and EVT rates according to the existence of reported IVT contraindications (IVTCI) in M-DIRECT-positive patients

	M-DIRECT-positive (n = 100)	M-DIRECT-positive and any IVTCI (n = 41)	M-DIRECT-positive and anticoagulants (n = 21)	M-DIRECT-positive and late presentation (n = 21)	M-DIRECT-positive and 4–6 h OTD (n = 6)
LVO, n (%)	60 (60.0)	23 (56.1)	10 (47.6)	13 (61.9)	4 (66.7)
EVT, n (%)	53 (53.0)	21 (51.2)	10 (47.6)	12 (57.1)	4 (66.7)
EVT/LVO ratio	88%	91%	100%	92%	100%

EVT, endovascular thrombectomy; IVTCI, intravenous thrombolysis contraindications; LVO, large vessel occlusion; OTD, onset to dispatch time.

Table 4 Large vessel occlusion and EVT rates according to the existence of reported IVT contraindications (IVTCI) in M-DIRECT-negative patients

	M-DIRECT-negative (n = 227)	M-DIRECT-negative and any IVTCI (n = 93)	M-DIRECT-negative and anticoagulants (n = 27)	M-DIRECT-negative and late presentation (n = 70)	M-DIRECT-negative and 4–6 h OTD (n = 22)
LVO, n (%)	37 (16.3)	16 (17.2)	5 (18.5)	9 (12.9)	4 (18.2)
EVT, n (%)	14 (6.2)	4 (4.3)	1 (3.7)	3 (4.3)	3 (13.6)
EVT/LVO ratio	38%	25%	20%	33%	75%

EVT, endovascular thrombectomy; IVTCI, intravenous thrombolysis contraindications; LVO, large vessel occlusion; OTD, onset to dispatch time.

networks have worked hard in the last decade to provide IVT throughout our communities, and now our efforts are being focused on bringing EVT closer to the patient too. Although EVT indications are evolving towards the inclusion of more patients, the incidence of treatable LVO amongst prehospital stroke code patients is still low. In the presence of IVT contraindications, some may argue that bypassing the nearest stroke unit to ensure access to EVT is justified, based on the thinking that it is any treatment or none. However, this criterion might be highly inefficient, given that the sole presence of IVT contraindications does not make LVO nor EVT more likely at all. What is more important, a timely admission to a stroke unit is the most suitable treatment for patients unable to receive reperfusion therapies. In our study, pretest probabilities of 30% for LVO and 20% for EVT in the whole prehospital stroke code population were found, which remained unchanged amongst patients with reported IVT contraindications. After M-DIRECT scale classification, LVO and EVT likelihood multiplied by 3 and 2 respectively for M-DIRECT-positive patients and divided by 3 and 2 respectively for M-DIRECT-negative patients both with and without reported IVT contraindications. Whenever a patient is classified M-DIRECT-positive, they are invariably transferred to an EVT-C, and the existence of IVT contraindications has no influence at all. If M-DIRECT-negative patients are focused on, our results show that given any IVT contraindication

LVO and EVT likelihood are still lower than pretest probability. Hence, no reason was found for considering the existence of IVT contraindications over the M-DIRECT scale result.

Recent studies have found higher rates of LVO amongst patients with atrial fibrillation but not in those already taking oral anticoagulants [11,12]. Our findings suggest that anticoagulated patients tend to have more severe strokes and higher rates of LVO and intracranial hemorrhage. This seems a good argument for directly transferring these patients to a facility with higher levels of care. However, if the focus is on EVT eligibility, most of the anticoagulated patients with an LVO would already be classified as M-DIRECT-positive and transferred to an EVT-C, and anticoagulation did not increase LVO nor EVT likelihood amongst M-DIRECT-negative patients.

On the other hand, no arguments were found that support direct transfer of patients out of time window for IVT to EVT-C. First, there is no causal relationship between time from symptom onset and diagnosis. In fact, minor strokes and stroke mimics usually present later than patients with LVO [13]. In addition, amongst patients with LVO, late presenters are more frequently precluded from EVT as it is also a time-dependent therapy.

Our study has several limitations. Although a total of 541 patients was studied, subclassifications into M-DIRECT and contraindication subgroups resulted in small sample sizes for making definitive assumptions.

Furthermore, the study was conducted in 2017, before the publication of studies such as DAWN, DEFUSE-3 and WAKE-UP regarding an extended window for both EVT and IVT respectively, which could have changed the treatment of some of the patients [14–16]. However, the use of advanced neuroimaging for including late presenters into EVT treatment was already established in the Madrid Stroke Network protocol [17] and 43% of the patients with LVO and more than 6 h from symptom onset or last time seen well received EVT in this study. Generalizability is also limited, as EVT was chosen as the main outcome whilst in other networks it might be desirable to include intracerebral hemorrhages or other severe strokes into the direct transfer group, in case the nearest facility lacked a neurosurgery team or intensive care unit.

In conclusion, our data suggest that the inclusion of suspected IVT contraindications in the prehospital selection of thrombectomy candidates would not improve the accuracy of a prehospital scale-based triage.

Acknowledgements

The SUMMA-112 Coordination Center and the Community of Madrid Health Service (Servicio Madrileño de Salud – SERMAS) is thanked for making this study possible. Language help was provided by Morote Traducciones.

Funding information: none.

Disclosure of conflicts of interest

All authors declare no conflicts of interest.

Author contributions

J. Rodríguez-Pardo, La Paz University Hospital, Madrid, study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, manuscript draft; S. Secades-García, La Paz University Hospital, Madrid, study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, manuscript draft; M. Alonso de Leciana, La Paz University Hospital, Madrid, acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content; N. Riera-López, SUMMA-112, Madrid, acquisition of data, manuscript draft; J. Carneado-Ruiz, Puerta de Hierro-Majadahonda University Hospital, Madrid, acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content; J. Díaz-Guzmán, Doce de Octubre University Hospital, Madrid, acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content; J. Egido-Herrero, San Carlos

University Hospital Clinic, Madrid, acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content; M. C. Matute-Lozano, Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, acquisition of data, manuscript draft; R. Vera-Lechuga, Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, acquisition of data, manuscript draft; A. Gil-Núñez, Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content; V. Real-Martínez, SUMMA-112, Madrid, acquisition of data, manuscript draft; S. Trillo, La Princesa University Hospital, Madrid, acquisition of data, manuscript draft; J. Vivancos-Mora, La Princesa University Hospital, Madrid, acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content; Á. Ximénez-Carrillo, La Princesa University Hospital, Madrid, acquisition of data, manuscript draft, revision for intellectual content; E. Díez-Tejedor, La Paz University Hospital, Madrid, manuscript draft, revision for intellectual content; B. Fuentes, La Paz University Hospital, Madrid, study concept and design, analysis and interpretation of data, manuscript draft, revision for intellectual content.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1. M-DIRECT study flowchart. SU, stroke unit; EVT-C, endovascular thrombectomy-capable center.

Table S1. M-DIRECT scoring rules.

References

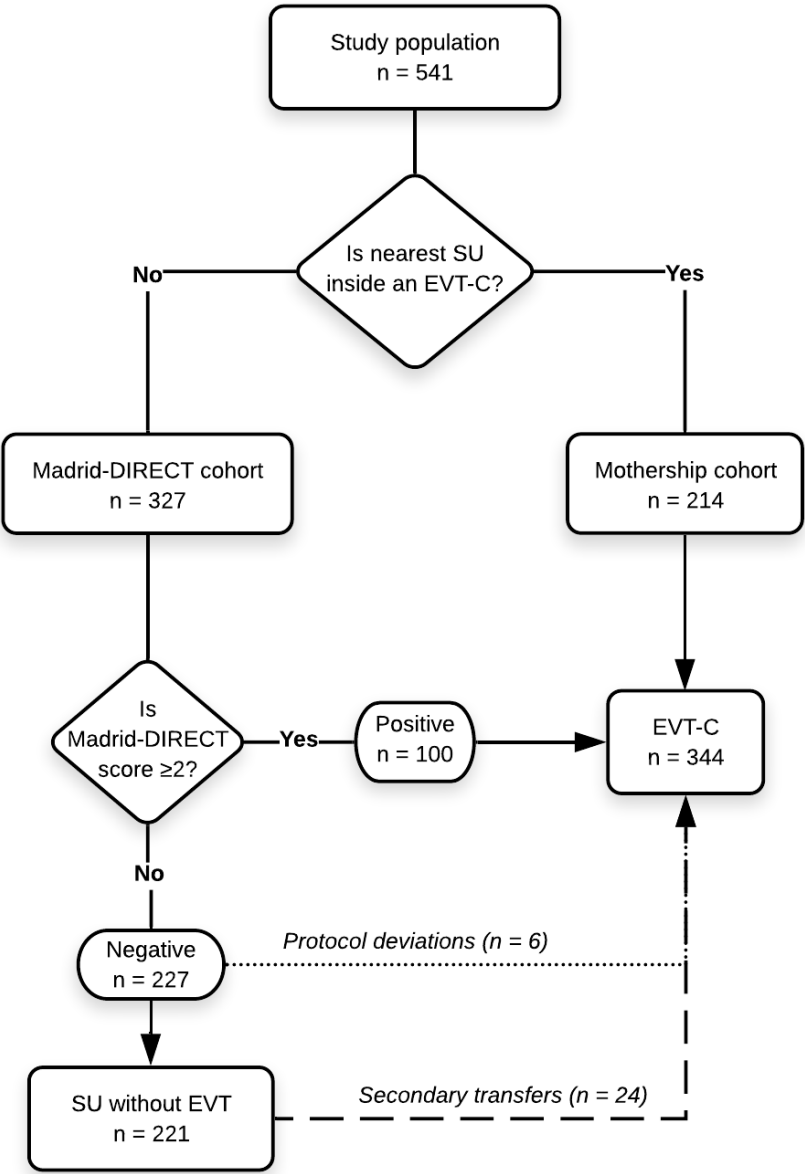
1. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, *et al.* Interhospital transfer before thrombectomy is associated with delayed treatment and worse outcome in the STRATIS registry (systematic evaluation of patients treated with neurothrombectomy devices for acute ischemic stroke). *Circulation* 2017; **136**: 2311–2321.
2. Turc G, Maier B, Naggara O, *et al.* Clinical scales do not reliably identify acute ischemic stroke patients with large-artery occlusion. *Stroke* 2016; **47**: 1466–1472.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; **49**: e46–e110.
4. Harrington RA. Prehospital phase of acute stroke care: guideline and policy considerations as science and evidence rapidly evolve. *Stroke* 2019; **50**: 1637–1639.
5. Tatlisumak T. Implication of the recent positive endovascular intervention trials for organizing acute stroke care: European perspective. *Stroke* 2015; **46**: 1468–1473.

6. Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol* 2015; **14**(7): 758–767.
7. Xu Y, Parikh NS, Jiao B, Willey JZ, Boehme AK, Elkind MSV. Decision analysis model for prehospital triage of patients with acute stroke. *Stroke* 2019; **50**: 970–977.
8. Schlemm L, Ebinger M, Nolte CH, Endres M. Impact of prehospital triage scales to detect large vessel occlusion on resource utilization and time to treatment. *Stroke* 2018; **49**: 439–446.
9. Rodriguez-Pardo J, Riera-López N, Fuentes B, *et al.* Prehospital selection of thrombectomy candidates beyond large vessel occlusion: M-DIRECT scale. *Neurology* 2020; **94**: e851–e860.
10. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, *et al.* Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2016; **47**: 581–641.
11. Narwal P, Chang AD, Mac Grory B, *et al.* The addition of atrial fibrillation to the Los Angeles motor scale may improve prediction of large vessel occlusion. *J Neuroimaging* 2019; **29**: 463–466.
12. Grewal P, Lahoti S, Aroor S, Snyder K, Pettigrew LC, Goldstein LB. Effect of known atrial fibrillation and anticoagulation status on the prehospital identification of large vessel occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; **28**: 104404.
13. Kwei KT, Liang J, Wilson N, Tuhim S, Dhamoon M. Stroke severity affects timing. *Neurologist* 2018; **23**: 79–82.
14. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *et al.* Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; **378**: 11–21.
15. Albers GW, Marks MP, Kemp S, *et al.* Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; **378**: 708–718.
16. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, *et al.* MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018; **379**: 611–622.
17. Alonso de Leciana M, Fuentes B, Ximénez-Carrillo Á, *et al.* A collaborative system for endovascular treatment of acute ischaemic stroke: the Madrid stroke network experience. *Eur J Neurol* 2016; **23**: 297–303.

Supplemental Table 1. M-DIRECT scoring rules.

Clinical examination	Score
Upper limb severe weakness (NIHSS 5. = 3-4)	+1
Lower limb severe weakness (NIHSS 6. = 3-4)	+1
Gaze deviation (NIHSS 2. = 1-2)	+1
Aphasia or hemineglect (NIHSS 1c. or 11. = 2)	+1
Systolic blood pressure	Score
<180mmHg	0
180-189mmHg	-1
190-199mmHg	-2
200-209mmHg	-3
210mmHg or higher	-4
Age (years)	Score
<85 or excellent functional status (any older)	0
85	-1
86	-2
87	-3
88 or older	-4
M-DIRECT score	Sum

Supplemental Figure 1. M-DIRECT study flowchart. SU: Stroke unit. EVT-C: Endovascular thrombectomy-capable center.



DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral hemos desarrollado unos criterios de derivación prehospitalaria para pacientes con sospecha de ictus agudo a hospitales con UI o HTM, identificando aquellos susceptibles de beneficiarse de TM en base a sus características basales, exploración clínica y constantes vitales en el momento de la primera atención. Hemos demostrado que a través de una sencilla escala prehospitalaria (escala Madrid-DIRECT) puede optimizarse el proceso asistencial del ictus agudo reduciendo los traslados secundarios así como la sobrecarga de los HTM manteniendo la tasa de tratamientos realizados y una evolución similar de los pacientes tratados. Las principales fortalezas de la escala Madrid-DIRECT son: (a) su simplicidad y accesibilidad, ya que no requiere de ningún instrumento, información, o maniobra fuera del alcance de cualquier servicio de emergencias prehospitalarias que atienda pacientes con ictus agudo; (b) su validación interna y externa, en una población no seleccionada de pacientes consecutivos atendidos por servicios de emergencias prehospitalarios como código ictus, siendo administrada en un entorno puramente prehospitalario; (c) su especificidad y alto valor predictivo positivo, muy por encima de las herramientas existentes, para la identificación de pacientes finalmente tratados con TM, con las consiguientes implicaciones prácticas. Hemos investigado además de forma analítica la influencia de las contraindicaciones para TIV en el proceso de derivación prehospitalaria del ictus agudo, un factor ampliamente considerado en los protocolos nacionales e internacionales, que sin embargo no había sido cuestionado empíricamente.

Descentralización y desarraigo

Uno de los aspectos fundamentales que abordamos con el desarrollo de un nuevo sistema de derivación prehospitalaria es la adecuada distribución de los pacientes dentro de los centros existentes en la red de ictus, para que puedan recibir el tratamiento

necesario no solo en términos de terapia de reperfusión, sino de todos los cuidados asociados al ictus. A menudo, el foco de la derivación prehospitolaria del ictus se centra en poder proporcionar el tratamiento más avanzado (TM) al mayor número posible de pacientes, en el menor tiempo posible. Sin embargo, como hemos discutido en capítulos anteriores, la TM solo es necesaria en una minoría ($\approx 10\%$), y el traslado de un gran número de pacientes a un HTM sin que requieran este tratamiento podría ir en detrimento tanto de estos pacientes, como de toda la red asistencial. Por un lado, la proximidad ha demostrado ser una de las principales necesidades para el paciente y sus familiares, (32,66) por otro, podría producirse una saturación de los recursos hospitalarios en el HTM y prehospitolarios en el transporte sanitario por los traslados diferidos que serían necesarios para que los pacientes recibieran los cuidados a medio y largo plazo en sus áreas de referencia. Para evitar esto, hemos desarrollado una escala de derivación prehospitolaria con una alta especificidad para la realización de TM, y una sensibilidad en línea con las mejores publicadas hasta la fecha.

Complejidad de las escalas prehospitolarias

Dentro de las características fundamentales de la escala prehospitolaria ideal están en primer lugar la sencillez y rapidez de aplicación. (67) El nivel de adherencia de los servicios de emergencias a las distintas escalas prehospitolarias rara vez es descrito en los estudios publicados, muchas veces porque solo se analizan los pacientes evaluados o bien porque se trata de estudios retrospectivos o puntuaciones calculadas a raíz de otros datos previamente registrados. En la publicación original de la escala RACE, una de sus principales limitaciones fue la escasa adherencia de los servicios de emergencias, que registraron la puntuación RACE únicamente en el 40% de los códigos ictus prehospitolarios. (42) La complejidad de la escala se ha postulado como una de las

posibles causas para esta baja adherencia, dado el amplio rango de puntuación (0 – 9), y la aplicación por personal de diferente cualificación (técnicos de emergencias). No obstante, durante su desarrollo ha experimentado una significativa mejoría en la adherencia alcanzando el 77% en Cataluña y hasta el 90% en otros países. (60,68) Por otra parte, una simplicidad excesiva tiene riesgos evidentes, ya que podría traducirse en una reducción significativa de su especificidad. El ejemplo más claro lo encontramos en la escala PASS (Prehospital Acute Stroke Severity), que clasifica como OGV potencial a cualquier paciente que responda incorrectamente a su edad o mes en curso y tenga cualquier grado de debilidad de extremidades superiores. (43) Aunque la especificidad publicada en su estudio de validación era del 83%, la muestra se compuso únicamente de pacientes con ictus isquémico agudo tratados con TIV. Nuestro grupo ha estimado que aplicada a una población no seleccionada, una escala de estas características u otras similares como la CPSSS (Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale) o la LAMS (Los Angeles Motor Scale) podrían tener una especificidad alrededor del 70% para OGV (datos no publicados). En línea con nuestras estimaciones, estudios recientes han mostrado que por cada paciente con OGV, los HTM podrían recibir entre 3 y 6 pacientes sin OGV con el uso de este tipo de escalas. (69,70) Para mejorar la precisión de la evaluación prehospitalaria, diversos estudios han analizado los signos de la exploración clínica que más se asocian a OGV, siendo la desviación de la mirada y la heminegligencia los de mayor valor predictivo. (71) Sin embargo, otros como la asimetría facial son poco específicos. En base a un análisis similar, la escala Madrid-DIRECT es sencilla (puntuación de 0 a 4 en ítems clínicos), consiguiendo una adherencia del 96% en su estudio de validación, a la vez que específica, gracias a la inclusión de los signos mencionados, con 82–91% de especificidad para OGV según su definición y un 82% de especificidad para la realización de TM.

Estudios de validación

Otra de las fortalezas de la escala Madrid-DIRECT es una validación externa sólida a lo largo de su desarrollo. Como hemos mencionado a lo largo de esta tesis, es fundamental valorar la precisión de estas escalas en un entorno prehospitalario “sin filtros”, de forma prospectiva y consecutiva. La mayoría de las escalas publicadas ha utilizado muestras poblacionales retrospectivas para su validación, lo que limita significativamente su utilidad. En el estudio Madrid-DIRECT, se incluyen una cohorte de pacientes evaluados mediante la escala y una cohorte simultánea de pacientes directamente trasladados al HTM, lo que nos permite comparar el uso de la escala con el modelo ideal desde el punto de vista de la TM, como es la derivación directa a un HTM siendo este además el hospital más cercano. Aunque se trata de un estudio no aleatorizado, la existencia de turnos rotatorios para determinar los HTM permite un muestreo pseudoprobabilístico, donde la pertenencia a una cohorte u otra depende de la fecha del ictus. Además, el hecho de que no se encontraran diferencias entre ambas cohortes en la tasa de tratamientos realizados apoya la ausencia de sesgos de validación (podrían haberse realizado más TM en el grupo seleccionado por la escala precisamente por haber sido ese grupo el trasladado antes al HTM). El diseño de un ensayo clínico supondría la aleatorización de pacientes seleccionados por la escala a ser trasladado directamente al HTM o no, como es el caso del RACECAT (NCT02795962). Sin embargo, con la evidencia disponible y la precisión de la escala Madrid-DIRECT, consideramos éticamente cuestionable el aleatorizar a pacientes que ya sabemos que tienen una alta probabilidad de beneficiarse de TM, considerando las implicaciones pronósticas que supondría el retraso o la no realización de la TM.

El valor de la presión arterial como clasificador

Aunque la mayoría de los sistemas de evaluación prehospitalaria son capaces de identificar un ictus grave, ninguno hasta ahora había sido capaz de distinguir si éste ha sido provocado por una lesión isquémica o hemorrágica. Esto es debido a que, como vimos en la introducción de esta tesis, desde el punto de vista de la exploración neurológica son, en general, indistinguibles. Sin embargo, es bien conocida la presentación de algunas hemorragias cerebrales con cifras extremadamente elevadas de presión arterial. Si bien en el ictus isquémico es habitual encontrar cifras elevadas de presión arterial, sospechábamos que este dato podría ser de ayuda para mejorar la precisión de las escalas prehospitalarias. Con la publicación de los criterios DIRECT establecimos por primera vez la relación entre presión arterial sistólica (PAS) al inicio de los síntomas y probabilidad de recibir TM. Ya en el estudio inicial observamos valores de PAS significativamente mayores en pacientes con hemorragia cerebral comparados con aquellos con infarto cerebral, pero también hallamos valores significativamente mayores de PAS en pacientes con AIT o infarto cerebral no susceptibles de TM comparados con aquellos que sí requerían TM. Estudios posteriores han confirmado esta relación de la PAS con el diagnóstico final, (72,73) y su inclusión en la evaluación prehospitalaria de OGV está cada vez más extendida. (74,75) A la vista de los resultados de la escala Madrid-DIRECT, que clasifica como positivas cerca del 47% de los casos de hemorragia cerebral, uno podría poner en duda su capacidad de discriminación de estas entidades. No obstante, es importante recordar que las hemorragias cerebrales en el entorno prehospitalario son clínicamente graves en su mayoría. De hecho, las escalas publicadas hasta la fecha habrían clasificado como OGV entre el 60% y el 98% de las hemorragias cerebrales evaluadas. (42,76,77) Además, el valor de la PAS prehospitalaria cobra especial importancia en la hemorragia cerebral grave, dada su estrecha relación con el volumen final de la misma. (78)

Influencia de la edad en el tratamiento del ictus agudo

El aspecto más discutido de la escala Madrid-DIRECT es con diferencia la inclusión de la edad en el cómputo total, de forma que los pacientes más ancianos y que no gocen de una situación basal de total independencia podrían no ser derivados directamente al HTM independientemente de los síntomas que presentasen. En primer lugar es fundamental subrayar que el criterio de edad no excluye en ningún caso al paciente de ser derivado en un segundo tiempo si fuese necesario, ni de ser tratado con TM. Es decir, no se debe entender la edad como un criterio de exclusión sino como parte de una función de probabilidad, como lo son la PAS o la exploración clínica. Como hemos mencionado en el apartado introductorio de *Identificación de pacientes susceptibles de beneficiarse de TM*, actualmente sabemos que la situación basal del paciente y su edad influyen significativamente en la eficacia del tratamiento y, por tanto, en el balance riesgo-beneficio del procedimiento. En los pacientes de edad avanzada el factor tiempo es especialmente importante y el retraso del procedimiento podría tener un mayor impacto negativo en su pronóstico. (27) Sin embargo, no se ha profundizado en cómo influye el proceso de derivación de estos pacientes cuando finalmente no reciben el tratamiento, sabiendo que el desarraigo puede ser especialmente perjudicial en estos pacientes, que presentan mayor fragilidad, susceptibilidad al desarrollo de un síndrome confusional, (79,80) y requieren generalmente cuidados más prolongados y complejos. Tanto en los trabajos de esta tesis como en la literatura consultada, se hace patente que son precisamente los pacientes de edad avanzada los más frecuentemente trasladados fútilmente a un HTM, esto es, son derivados desde otro centro para valorar la posibilidad de recibir TM, pero finalmente no la reciben. (58) Es por esto por lo que consideramos de especial importancia la adecuada selección de pacientes que puedan beneficiarse de TM entre la población de edad avanzada. El principal argumento en contra de este

planteamiento es la cada vez más demostrada eficacia de la TM en pacientes mayores de 80 años. Diversos análisis incluyendo ensayos clínicos y sobre todo estudios observacionales, han reportado tasas de independencia alrededor del 20% de los pacientes tratados, cifra nada desdeñable aunque significativamente más baja que la demostrada en pacientes más jóvenes. (81) Sin embargo, hay dos motivos fundamentales por los cuales esta evidencia no juega necesariamente en contra de un triaje más estricto de los pacientes más ancianos. En primer lugar, la eficacia del tratamiento es un aspecto secundario, pues lo que se está evaluando es la idoneidad de recibirlo. En otras palabras, si la proporción de pacientes que recibe TM es muy baja, aunque el tratamiento sea eficaz, el traslado directo de todos los pacientes seguiría siendo una medida ineficiente, y bastaría con conseguir identificar ese pequeño grupo que sí recibirá el tratamiento, para mejorar significativamente la efectividad del sistema. (55,56) Aunque se han publicado numerosos estudios observacionales de pacientes de edad avanzada tratados con TM, estos mismos estudios no reportan su tasa de tratamientos, o dicho de otro modo, cuántos pacientes de edad avanzada quedaron sin tratar. En el capítulo de introducción hemos mencionado que aproximadamente el 70% de los pacientes con OGV reciben TM, pero si nos centramos en los pacientes mayores de 85 años, este porcentaje podría reducirse al 45%. (82) En segundo lugar, la edad “cronológica” no se comporta como un marcador homogéneo en la población, por eso a menudo en medicina se habla de “edad biológica”, haciendo referencia al grado de envejecimiento del organismo de un individuo, que puede verse acelerado o reducido en base a factores ambientales y genéticos, y que ha demostrado predecir con mayor precisión el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico. (83) Por tanto, no es posible extrapolar los resultados de otros estudios únicamente por edad, ya que es muy probable que muchos de los pacientes ancianos tratados mediante TM en estudios observacionales tuvieran una edad biológica menor,

pues en los ensayos clínicos se han exigido criterios de inclusión muy estrictos, a nivel de independencia previa, grado de colateralidad, etc. Por el mismo motivo no es posible generalizar, como se ha hecho en la mayoría de los estudios publicados, grupos de edad tan amplios como “mayores de 80 años”, ya que es evidente que existirá un gradiente de probabilidad, de forma que a mayor edad mayor comorbilidad, peor pronóstico y menor probabilidad de beneficiarse de TM. Esta simplificación de los pacientes más mayores como aquellos con más de 80 años ha llevado a considerar que el tratamiento es beneficioso a cualquier edad, aunque las guías internacionales reconocen una falta de evidencia en los muy ancianos. (84) Curiosamente, algunos estudios en mayores de 90 años tratados mediante TM han reportado tasas de independencia a los 3 meses entre el 11% y el 16%, (85,86) concluyendo que existe un margen de beneficio para el tratamiento de estos pacientes, sin embargo estas tasas de independencia son en realidad inferiores a la del grupo control de los ensayos clínicos, donde el 19% de pacientes mayores de 80 fueron independientes a los 3 meses sin recibir TM, (81) por lo que realmente no se puede afirmar sin más datos que exista un beneficio sustancial de la TM frente al mejor tratamiento médico en dicha población. Esta contradicción es frecuente en los estudios observacionales, que como hemos mencionado, reportan únicamente los casos de TM y carecen de grupo control. En definitiva, la inclusión de la edad cronológica y la comorbilidad como parte de la evaluación prehospitalaria no es más que una forma indirecta de incluir la fragilidad (factor muy difícil de determinar y estandarizar por servicios de emergencias prehospitalarias de forma rápida y homogénea) en la función de probabilidad de TM, y por ello la puntuación por edad en la escala Madrid-DIRECT no se aplica a pacientes con una situación basal excelente, a los que se les presupone una edad biológica menor.

Contraindicaciones para TIV en la derivación prehospitalaria

En esta tesis hemos presentado el único estudio publicado expresamente diseñado para analizar el impacto de las contraindicaciones para la TIV reportadas por los servicios de emergencias prehospitalarios en la derivación de pacientes para TM. Los resultados son impactantes, ya que contradicen a la corriente dominante, demostrando que en realidad no existe una relación entre la existencia de contraindicaciones para la TIV y la probabilidad de recibir TM, lo que pone en duda la utilidad de este criterio como discriminador en la derivación prehospitalaria de pacientes con ictus agudo. Esta disonancia no resulta tan sorprendente tras un correcto análisis del problema. Por un lado, la idea de trasladar a pacientes fuera de ventana de TIV o con otras contraindicaciones directamente a los HTM se basa en la disyuntiva de “poder ofrecer un tratamiento (la TM) o ninguno”. Esta simplificación del tratamiento del ictus agudo en “TIV, TM, o nada” no puede ser más equivocada, pues como hemos discutido anteriormente, las terapias de reperusión se utilizan en un porcentaje reducido de pacientes (solo ictus isquémicos que cumplan criterios muy concretos), y el tratamiento más adecuado en la gran mayoría de los casos son la valoración rápida por un servicio de neurología, el ingreso y monitorización en una UI, la prevención y tratamiento de las complicaciones, y la recuperación funcional. Este proceso, en líneas generales, puede llevarse a cabo de una forma más eficiente en la UI más cercana al enfermo que en un centro más avanzado pero que se encuentre lejos de su entorno. Por otro lado, desde el punto de vista teórico no existe ninguna relación de causalidad entre los antecedentes de un paciente o su tiempo de evolución (lo que determina en definitiva las contraindicaciones de TIV), y la existencia de una OGV. De hecho, no es infrecuente que los pacientes que son atendidos fuera de ventana temporal para TIV presentan síntomas leves o pseudoictus, y por este mismo motivo no hayan buscado atención médica con mayor brevedad. Asimismo, la

mayoría de los pacientes valorados fuera de ventana temporal para TIV también exceden la ventana temporal de la TM. Un dato que sí apoya la consideración de las contraindicaciones para TIV (en concreto el tratamiento anticoagulante) en la derivación prehospitalaria, es que los pacientes anticoagulados sufrieron ictus más graves (isquémicos y hemorrágicos) y podrían beneficiarse de su traslado a un centro de mayor complejidad, pero no por su capacidad de TM, ya que la TM tampoco fue más frecuente en este grupo de pacientes.

Cambio de paradigma en el Plan de Ictus de Madrid

En base a los resultados de estos trabajos se han producido cambios significativos en los sistemas de derivación prehospitalaria en la CM. Por un lado, desde el 1 de Marzo de 2017 se implanta la valoración mediante la escala Madrid-DIRECT de todos los pacientes con sospecha de código ictus atendidos por los servicios de emergencias (SUMMA-112 y más tarde SAMUR). En base a la puntuación en la escala se condiciona el traslado de los pacientes M-DIRECT negativos (<2 puntos) a la UI más cercana y aquellos M-DIRECT positivos (≥ 2 puntos) al HTM correspondiente. Los datos preliminares del impacto de la implantación de la escala Madrid-DIRECT, comparando el periodo de marzo a junio de 2016 (antes de la escala) con el mismo periodo de 2017 (después de la escala) apuntan a un aumento del 33% del número de TM realizadas, con una reducción del 21% de los tiempos puerta-ingle y un 63% menos de traslados secundarios urgentes (datos no publicados). Además, nuestros resultados han llevado a la modificación del protocolo correspondiente al Código 13 y 13.1 del SAMUR para eliminar las contraindicaciones de TIV como criterio de derivación directa a un HTM. Creemos que este y futuros trabajos servirán para mejorar la accesibilidad al tratamiento del ictus agudo y la eficiencia de la red de ictus de la CM.

Perspectivas futuras: oclusión de vaso mediano (OVMe)

Los avances terapéuticos en las técnicas de TM han abierto la puerta al tratamiento endovascular de pacientes con oclusiones de vasos de menor calibre (o al menos no incluidos en las definiciones clásicas de OGV) como los segmentos M2 y M3 de la ACM, y diversos segmentos de la ACP y la ACA. (87) Este cambio de paradigma podría implicar una redefinición de las escalas prehospitalarias actuales con el objetivo de incluir a estos pacientes como susceptibles de beneficiarse de TM. En este sentido, los datos disponibles actualmente sobre la precisión de la Madrid-DIRECT y otras escalas para OVMe son escasos, entre otros motivos porque cuando se realizaron los respectivos estudios de validación, la eficacia de la TM en estos segmentos carecía de evidencia científica sólida. Sin embargo, con respecto a las oclusiones del segmento M2 de la ACM, la Madrid-DIRECT se sitúa como la escala de mayor capacidad predictiva de entre las publicadas hasta la fecha. (88) Serán necesarios nuevos estudios comparativos para comprobar la utilidad de los métodos de triaje prehospitalario en esta cohorte de pacientes.

Limitaciones

La principal limitación de este trabajo reside en la generalización de la escala. Dada la complejidad del asunto en cuestión (la distribución de pacientes y recursos sanitarios en una determinada red de ictus), lo cierto es que no existe “un anillo para gobernarlos a todos”. La heterogeneidad geográfica, económica, política y sanitaria de las redes de ictus en España, en Europa y en el mundo hace necesario adaptar cada sistema a unas herramientas y criterios de derivación diferentes. En el caso de la escala Madrid-DIRECT, es la herramienta que ha demostrado mayor precisión en la identificación de pacientes susceptibles de beneficiarse de TM en el entorno prehospitalario. Sin embargo, en redes donde la distribución de los recursos, la dispersión poblacional o la complejidad de los

centros sea diferente, puede ser preferible un método más sensible y menos específico, o que identifique pacientes más graves en general (con ictus isquémico o hemorrágico) y no solo pacientes que requieran TM. Otro factor que condiciona la generalización de sus resultados es la amplia experiencia del SUMMA-112 en la atención al ictus agudo, y la formación como médicos de los profesionales que atienden este proceso, que podrían ofrecer mejores resultados que otros sistemas de atención prehospitalaria con formación y experiencia diferentes. Otra limitación ya mencionada es el diseño observacional de los estudios, donde los procedimientos diagnósticos y terapéuticos no se realizan de forma estrictamente homogénea en todos los centros participantes, sino de acuerdo con las recomendaciones vigentes en cada momento. No obstante, la aplicación del protocolo en una situación de práctica diaria de pacientes consecutivos ofrece una información valiosa frente a las limitaciones de reclutamiento que podría tener un ensayo clínico. Asimismo, dado que las indicaciones de TM varían con el tiempo y con la publicación de nuevos estudios, es probable que los protocolos tengan que adaptarse a nuevas situaciones y no sean igual de válidos hoy que en el futuro.

CONCLUSIONES

1. La edad menor de 85 años, la presión arterial sistólica menor de 181mmHg, y determinados signos de la exploración neurológica (desviación de la mirada, afasia sensitiva, hemiparesia grave, anosognosia y asomatognosia), se asocian a mayor probabilidad de recibir TM, con una sensibilidad del 79%, especificidad del 82% y valor predictivo positivo del 53%.
2. La escala Madrid-DIRECT es la primera escala específicamente diseñada para la identificación de pacientes con ictus isquémico por OGV susceptibles de beneficiarse de TM. La implantación de un sistema de derivación prehospitolaria basado en la puntuación Madrid-DIRECT (<2 puntos, a la UI más cercana; ≥ 2 puntos, al HTM más cercano) ha demostrado una alta adherencia y valor predictivo de TM, superior al de las escalas publicadas hasta la fecha, diseñadas para la identificación de pacientes con OGV. La existencia de contraindicaciones para la TIV no añade valor a la aplicación de la escala.
3. La derivación prehospitolaria de pacientes con sospecha ictus agudo basada en la escala Madrid-DIRECT mejora la accesibilidad de los pacientes al tratamiento mediante TM, reduciendo drásticamente la necesidad de traslados secundarios urgentes, así como la sobrecarga de los HTM, sin detrimento de los tratamientos realizados, del tiempo al tratamiento ni de la evolución de los pacientes que la reciben.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díez-Tejedor E. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science; 2006.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596
3. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51(8):2418–2427
4. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J*. 2020;5(1):17–25.
5. Ministerio de Sanidad C y BS. Consulta Interactiva del SNS [Internet]. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. [consultado 27/7/2020]. Disponible en:
<https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=6386>
6. Ministerio de Sanidad C y BS. Consulta Interactiva del SNS [Internet]. Mortalidad por causa de muerte. [consultado 27/07/2020]. Disponible en:
<https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=106>
7. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2011/2012 [Internet]. [consultado 27/7/2020]. Disponible en:

- <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
8. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [Internet]. [consultado 27/7/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
 9. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: Historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(S):2–8.
 10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581–8.
 11. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611–22.
 12. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296–306.
 13. Berkhemer O, Fransen P, Beumer D, van den Berg L, Lingsma H, Yoo A, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11–20.
 14. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke.

- N Engl J Med. 2015;372(11):1019–30.
15. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. N Engl J Med. 2015;372(11):1009–18.
 16. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med. 2015;372(24):2285–95.
 17. Saver JL. Time is brain - Quantified. Stroke. 2006;37:263–6.
 18. Long B, Koyfman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Stroke Mimics. J Emerg Med. 2017;52(2):176–83.
 19. Alonso de Leciana M, Fuentes B, Ximénez-Carrillo Á, Vivancos J, Masjuan J, Gil-Núñez A, et al. A collaborative system for endovascular treatment of acute ischaemic stroke: the Madrid Stroke Network experience. Eur J Neurol. 2016;23(2):297–303.
 20. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. Stroke. 2015;46(10):3020-35
 21. Gerschenfeld G, Muresan IP, Blanc R, Obadia M, Abrivard M, Piotin M, et al. Two paradigms for endovascular thrombectomy after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. JAMA Neurol. 2017;74(5):549–56.
 22. Milne MSW, Holodinsky JK, Hill MD, Nygren A, Qiu C, Goyal M, et al. Drip ‘n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment. Stroke. 2017;48(3):791–4.

23. Ismail M, Armoiry X, Tau N, Zhu F, Sadeh-Gonik U, Piotin M, et al. Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(1):11–9.
24. Fassbender K, Walter S, Grunwald IQ, Merzou F, Mathur S, Lesmeister M, et al. Prehospital stroke management in the thrombectomy era. *Lancet Neurol*. 2020;19(7):601–10.
25. McTaggart RA, McTaggart RA, McTaggart RA, McTaggart RA, Holodinsky JK, Ospel JM, et al. Leaving No Large Vessel Occlusion Stroke Behind: Reorganizing Stroke Systems of Care to Improve Timely Access to Endovascular Therapy. *Stroke*. 2020;51(7):1951–60.
26. Mokin M, Gupta R, Guerrero WR, Rose DZ, Burgin WS, Sivakanthan S. ASPECTS decay during inter-facility transfer in patients with large vessel occlusion strokes. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(5):442–4.
27. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, et al. Interhospital Transfer Before Thrombectomy Is Associated With Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). *Circulation*. 2017;136(24):2311–21.
28. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:98–169.
29. Adeoye O, Nyström K V., Yavagal DR, Luciano J, Nogueira RG, Zorowitz RD,

- et al. Recommendations for the Establishment of Stroke Systems of Care: A 2019 Update: A Policy Statement from the American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(7):e187–210.
30. Magdon-Ismail Z, Sicklick A, Hedeman R, Bettger JP, Stein J. Selection of postacute stroke rehabilitation facilities a survey of discharge planners from the Northeast Cerebrovascular Consortium (NECC) region. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16).
 31. Krishnan S, Pappadis MR, Weller SC, Stearnes M, Kumar A, Ottenbacher KJ, et al. Needs of stroke survivors as perceived by their caregivers. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96:487–505.
 32. Gregory P, Edwards L, Faurot K, Williams SW, Felix ACG. Patient preferences for stroke rehabilitation. *Top Stroke Rehabil*. 2010;17(5):394–400.
 33. Fuentes B, Alonso de Lecñana M, Ximénez-Carrillo A, Martínez-Sánchez P, Cruz-Culebras A, Zapata-Wainberg G, et al. Futile Interhospital Transfer for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(8):2156–61
 34. Ximénez-Carrillo A. Impacto del plan de atención al paciente con ictus de la Comunidad de Madrid y la mejora organizativa y asistencial de la enfermedad. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid; 2017. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/680693/ximenez_carrillo_rico_alvaro.pdf
 35. Mathew N, Rivera V, Meyer J, Charney J, Hartmann A. Double-blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet*. 1972;300(7791):1327–9.
 36. Lyden PD, Lau GT. A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. *Stroke*. 1991;22(11):1345–52.

37. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 2017;48(2):513–9.
38. Kidwell CS, Saver JL, Schubert GB, Eckstein M, Starkman S. Design and retrospective analysis of the Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS). *Prehospital Emerg Care*. 1998;2(4):267–73.
39. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati prehospital stroke scale: Reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*. 1999;33(4):373–8.
40. Brandler ES, Sharma M, Sinert RH, Levine SR. Prehospital stroke scales in urban environments: A systematic review. *Neurology*. 2014;82: 2241–9.
41. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, Adeoye O, Broderick JP. Design and Validation of a Prehospital Scale to Predict Stroke Severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *Stroke*. 2015;1508–12.
42. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke*. 2014;45(1):87–91.
43. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, Andersen G. Prehospital acute stroke severity scale to predict large artery occlusion: Design and comparison with other scales. *Stroke*. 2016;47(7):1772–6.
44. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, Ovbiagele B, Kim D, Sanossian N, et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke*. 2008;39(8):2264–7. 012131
45. Gea M, Álvarez M, Forcén S, Paré M, Sorrentino A, Zhu N, et al. Clinical

- characteristics of patients with stroke code activation not identified by the emergency medical service. *Rev Neurol.* 2020;70(7):251–6.
46. Turc G, Maïer B, Naggara O, Seners P, Isabel C, Tisserand M, et al. Clinical Scales Do Not Reliably Identify Acute Ischemic Stroke Patients with Large-Artery Occlusion. *Stroke.* 2016;47(6):1466–72.
 47. Tsivgoulis G, Goyal N, Mikulik R, Sharma VK, Katsanos AH, Zand R, et al. Eligibility for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A phase IV multi-center screening log registry. *J Neurol Sci.* 2016;371:96–9.
 48. Tawil S El, Cheripelli B, Huang X, Moreton F, Kalladka D, MacDougal NJJ, et al. How many stroke patients might be eligible for mechanical thrombectomy? *Eur Stroke J.* 2016;1(4):264–71.
 49. Seners P, Turc G, Naggara O, Henon H, Piotin M, Arquizan C, et al. Post-thrombolysis recanalization in stroke referrals for thrombectomy: Incidence, predictors, and prediction scores. *Stroke.* 2018;49(12):2975–82.
 50. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, Puig J, Castellanos M, Dowlathshahi D, et al. Association of clinical, imaging, and thrombus characteristics with recanalization of visible intracranial occlusion in patients with acute ischemic stroke. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(10):1017–26.
 51. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11–21.
 52. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion

- imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–18.
53. Vagal A, Aviv R, Sucharew H, Reddy M, Hou Q, Michel P, et al. Collateral clock is more important than time clock for tissue fate a natural history study of acute ischemic strokes. *Stroke*. 2018;49(9):2102–7.
54. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Molyneaux BJ, et al. Eligibility for endovascular trial enrollment in the 6-to 24-hour time window analysis of a single comprehensive stroke center. *Stroke*. 2018;49(4):1015–7.
55. Goyal M, Fargen KM, Menon BK. Acute stroke, Bayes' theorem and the art and science of emergency decision-making. *J Neurointerv Surg*. 2014;6:256–9.
56. Goyal M, Menon BK, Wilson AT, Almekhlafi MA, McTaggart R, Jayaraman M, et al. Primary to comprehensive stroke center transfers: Appropriateness, not futility. *Int J Stroke*. 2018;13(6):550–3.
57. Schellinger PD, Demaerschalk BM. Endovascular stroke therapy in the late time window. *Stroke*. 2018;49(10):2559–61.
58. Goyal M, Almekhlafi MA, Cognard C, McTaggart R, Blackham K, Biondi A, et al. Which patients with acute stroke due to proximal occlusion should not be treated with endovascular thrombectomy? *Neuroradiology*. 2019;61(1):3–8.
59. Requena M, Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Cardona P, Urrea X, Martí-Fabregas J, et al. Predictors of Endovascular Treatment Among Stroke Codes Activated Within 6 Hours From Symptom Onset. *Stroke*. 2018;49(9):2116–21.
60. Carrera D, Gorchs M, Querol M, Abilleira S, Ribó M, Millán M, et al. Revalidation of the RACE scale after its regional implementation in Catalonia: A triage tool for large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2018;1–6.

61. Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):758–67.
62. Xu Y, Parikh NS, Jiao B, Willey JZ, Boehme AK, Elkind MSV. Decision Analysis Model for Prehospital Triage of Patients With Acute Stroke. *Stroke.* 2019;50(4):970–7.
63. Schlemm L, Ebinger M, Nolte CH, Endres M. Impact of prehospital triage scales to detect large vessel occlusion on resource utilization and time to treatment. *Stroke.* 2018;49(2):439–46.
64. Lee Pride G, Fraser JF, Gupta R, Alberts MJ, Neal Rutledge J, Fowler R, et al. Prehospital care delivery and triage of stroke with emergent large vessel occlusion (ELVO): Report of the Standards and Guidelines Committee of the Society of Neurointerventional Surgery. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(8):802–12.
65. SAMUR-Protección Civil. REPERFUSIÓN PRECOZ EN EL ICTUS AGUDO: CÓDIGOS 13 Y 13.1 [Internet]. Manual de Procedimientos SAMUR-Protección Civil. 2017 [consultado 20/1/2020]. Disponible en: <https://www.madrid.es/ficheros/SAMUR/data/214.htm>
66. Kynoch K, Chang A, Coyer F, McArdle A. The effectiveness of interventions to meet family needs of critically ill patients in an adult intensive care unit: a systematic review update. *JB database Syst Rev Implement reports.* 2016;14(3):181–234.
67. Michel P. Prehospital Scales for Large Vessel Occlusion: Closing in on a Moving Target. *Stroke.* 2017;48(2):247–9.
68. Dickson RL, Crowe RP, Patrick C, Crocker K, Aiken M, Adams A, et al.

- Performance of the RACE Score for the Prehospital Identification of Large Vessel Occlusion Stroke in a Suburban/Rural EMS Service. *Prehospital Emerg Care* 2019;23(5):612–618.
69. Brandler ES, Thode H, Fiorella D. The Los Angeles Motor Scale as a predictor of angiographically determined large vessel occlusion. *Intern Emerg Med*. 2020;15(4):695–700.
70. Li JL, McMullan JT, Sucharew H, Broderick JP, Katz B, Schmit P, et al. Potential Impact of C-STAT for Prehospital Stroke Triage up to 24 Hours on a Regional Stroke System. *Prehospital Emerg Care*. 2020;24(4):500–4.
71. Antipova D, Eadie L, MacAden A, Wilson P. Diagnostic accuracy of clinical tools for assessment of acute stroke: A systematic review. *BMC Emerg Med*. 2019;19(1).
72. Inoue M, Noda R, Yamaguchi S, Tamai Y, Miyahara M, Yanagisawa S, et al. Specific Factors to Predict Large-Vessel Occlusion in Acute Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(4):886–91.
73. Uchida K, Yoshimura S, Hiyama N, Oki Y, Matsumoto T, Tokuda R, et al. Clinical prediction rules to classify types of stroke at Prehospital stage Japan Urgent Stroke Triage (JUST) score. *Stroke*. 2018;49(8):1820–7.
74. Lee SE, Choi MH, Kang HJ, Lee SJ, Lee JS, Lee Y, et al. Stepwise stroke recognition through clinical information, vital signs, and initial labs (CIVIL): Electronic health record-based observational cohort study. *PLoS One*. 2020;15(4):1–14.
75. Okuno Y, Yamagami H, Kataoka H, Tahara Y, Tonomura S, Tokunaga H, et al.

Field Assessment of Critical Stroke by Emergency Services for Acute Delivery to a Comprehensive Stroke Center: FACE2AD. *Transl Stroke Res.* 2020;11(4):664-670

76. Václavík D, Bar M, Klečka L, Holeš D, Čábal M, Mikulík R. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav.* 2018;8(9):1–7.
77. Zaidi SF, Shawver J, Morales AE, Salahuddin H, Tietjen G, Lindstrom D, et al. Stroke care: Initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(7):631–5.
78. Rodriguez-Luna D, Rodriguez-Villatoro N, Juega JM, Boned S, Muchada M, Sanjuan E, et al. Prehospital systolic blood pressure is related to intracerebral hemorrhage volume on admission. *Stroke.* 2018;49(1):204–6.
79. Nydahl P, Bartoszek G, Binder A, Paschen L, Margraf NG, Witt K, et al. Prevalence for delirium in stroke patients: A prospective controlled study. *Brain Behav.* 2017;7(8):1–7.
80. Klimiec E, Dziedzic T, Kowalska K, Slowik A, Klimkowicz-Mrowiec A. Knowns and Unknowns about Delirium in Stroke: A Review. *Cogn Behav Neurol.* 2016;29(4):174–89.
81. Campbell BCV, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke.* 2016;47(3):798–806.
82. Rodriguez-Pardo J, Riera-López N, Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Secades-García S, Álvarez-Fraga J, et al. Prehospital selection of thrombectomy

- candidates beyond large vessel occlusion: M-DIRECT scale. *Neurology*. 2020;94(1):1–10.
83. Soriano-Tárraga C, Mola-Caminal M, Giralte-Steinhauer E, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. Biological age is better than chronological as predictor of 3-month outcome in ischemic stroke. *Neurology*. 2017;89(8):830–6.
84. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:46–110
85. Khan MA, Baird GL, Miller D, Patel A, Tsekhan S, Yaghi S, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in nonagenarians compared with younger patients in a multicenter cohort. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(8):727–31.
86. Meyer L, Alexandrou M, Leischner H, Flottmann F, Deb-Chatterji M, Abdullayev N, et al. Mechanical thrombectomy in nonagenarians with acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(11):1091–4.
87. Pérez-García C, Moreu M, Rosati S, Simal P, Egido JA, Gomez-Escalonilla C, et al. Mechanical thrombectomy in medium vessel occlusions: Blind exchange with mini-pinning technique versus mini stent retriever alone. *Stroke*. 2020;51(11):3224–31.
88. Davis S. Prehospital large vessel occlusion triage [Scientific Session]. European Stroke Organization-World Stroke Organization Virtual Conference. 2020.

Anexo I: Procedimiento operativo del plan de ictus de la Comunidad de Madrid 2014.

<https://www.comunidad.madrid/transparencia/informacion-institucional/planes-programas/plan-atencion-pacientes-ictus-comunidad-madrid>



CRITERIOS DE INCLUSION EN CÓDIGO ICTUS

1. Inicio de los síntomas a puerta de hospital < 9 horas o hora desconocida.
2. Situación basal del paciente previa al Ictus: Escala de Rankin Modificado ≤ 2 .
3. Déficit neurológico actual presente en el momento del diagnóstico: Presencia de alguno de los síntomas de sospecha de Ictus:
 - 3.1. Entumecimiento, debilidad o parálisis repentina de la cara, el brazo o la pierna de un hemisferio.
 - 3.2. Confusión repentina.
 - 3.3. Dificultad para hablar o entender.
 - 3.4. Pérdida de visión brusca de uno o ambos ojos.
 - 3.5. Cefalea intensa, repentina y sin causa aparente asociada a náuseas y vómitos (no achacable a otras causas).
 - 3.6. Dificultad repentina para caminar, pérdida de equilibrio o coordinación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN CÓDIGO ICTUS

1. No cumple criterios diagnósticos de Ictus.
2. Más de 9 horas de evolución de los síntomas.
3. Paciente con gran dependencia: Escala de Rankin Modificado ≥ 3 .
4. Situación clínica de enfermedad avanzada irreversible.
5. Demencia (moderada-grave).

HOSPITALES CON UNIDAD DE ICTUS

La inclusión en el Código Ictus, hace al paciente susceptible de ser derivado a cualquiera de los 7 hospitales que, en la actualidad, disponen de UI operativas 24 horas/día y 7 días/semana:

- Hospital Clínico San Carlos.
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- Hospital Universitario La Paz.
- Hospital Universitario La Princesa.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal.
- Hospital Universitario 12 de Octubre.
- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO DEL CÓDIGO ICTUS.

FASE PREHOSPITALARIA. SUMMA 112

Mediante este procedimiento la Consejería de Sanidad, a través del Centro Coordinador de Urgencias Médicas de Madrid–SUMMA 112, establece la ordenación y racionalización de los recursos existentes, para permitir que aquellos pacientes que sufren un Ictus, de posible naturaleza isquémica, susceptible de reperusión mediante trombolisis, puedan ser atendidos en centros asistenciales con disponibilidad de UI, lo antes posible en un tiempo inferior a las tres horas desde el inicio de los síntomas.

En el caso de que el paciente fuese candidato a reperusión mediante trombectomía mecánica, debería ser atendido en un tiempo inferior a 9 horas desde el inicio de los síntomas.

Para conseguir los objetivos de este procedimiento es necesario:

1. CENTRALIZAR LA DISPONIBILIDAD DE RECURSOS EXISTENTES EN LA COMUNIDAD PARA REALIZAR EL TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN DEL ICTUS

Centralizar la información de la disponibilidad o saturación de los distintos hospitales con UI. La unidad que debe recibir esta información es la Coordinadora de Camas del Centro Coordinador de Urgencias.

2. CENTRALIZAR LA INFORMACIÓN DE LAS DISTINTAS UNIDADES PERIFÉRICAS SOBRE LA DETECCIÓN DE UN POSIBLE CANDIDATO DE CÓDIGO ICTUS

Según está estructurada la asistencia sanitaria en la CM, las unidades que pueden realizar la detección precoz de estos pacientes son:

- 2.1.** Unidades de Atención Primaria.
- 2.2.** Centro Coordinador de Urgencias del SUMMA 112.
- 2.3.** Unidades de los dispositivos de urgencias y emergencias extrahospitalarias de SUMMA 112 y SAMUR.
- 2.4.** Hospitales de la CM sin Unidad de Ictus.
- 2.5.** Otros (Residencias Geriátricas, etc).

La detección, por parte de las unidades anteriormente mencionadas, de un paciente con signos y síntomas de Ictus de posible naturaleza isquémica, y que cumpla los criterios de inclusión del protocolo del CI, será puesta en conocimiento del Centro Coordinador de Urgencias. El contenido de esta información será el siguiente:



- Dirección en la que se encuentra el paciente y domicilio del mismo (si es posible).
- Edad y Sexo.
- Tiempo de evolución del Ictus.
- Cualquier otro dato que el médico responsable del paciente en ese momento considere oportuno.

3. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES Y ACTIVACIÓN DE LAS UNIDADES Y EQUIPOS DEL CÓDIGO ICTUS

Con la información de la disponibilidad de camas en los distintos hospitales con UI, el Centro Coordinador de Urgencias cuando tenga conocimiento de la existencia de un paciente candidato para el CI, designará el hospital con UI receptor en función a los siguientes criterios:

- 3.1.** Menor tiempo de traslado del paciente, siempre que sea posible, dentro del intervalo de dos horas como máximo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a la puerta del hospital.
- 3.2.** Sectorización vigente, sujeta a modificaciones en función de la actualización de las UI y EI.

Esta información le será facilitada a las unidades periféricas citadas en el punto 2 que han detectado al paciente, en el mismo momento en el que comunican al Centro Coordinador este hecho.

Desde el Centro Coordinador se alerta al neurólogo de guardia del hospital con UI receptor del paciente informándole de las características del mismo y del tiempo aproximado de llegada. Desde el centro receptor se establecerán los mecanismos que aseguren una recepción directa y adecuada del paciente.

Cualquier activación que reciban los hospitales con UI que no proceda del Centro Coordinador de Urgencias, será derivada de forma inmediata a este último para su canalización por la vía ordinaria establecida en este procedimiento.

Anexo II: Capturas de la aplicación móvil (Android) Madrid-DIRECT



Escala MADRID-DIRECT

Jorge Rodríguez-Pardo, MD

Abrir

4,8 ★
6 reseñas

+500
Descargas

3
PEGI 3 ⓘ

MADRID-DIRECT

Cambiar a NIHSS

EDAD: 75

Presión Arterial Sistólica: 170

☒ Desviación de la mirada conjugada

☐ Alteración del lenguaje (no obedece)

☒ Heminegligencia (no reconoce un lado)

☐ Paresia extremidad superior (no eleva)

☐ Paresia extremidad inferior (no eleva)

Pulse aquí para calcular

Puntuación MADRID-DIRECT: 2

Traslado directo a Centro de Intervencionismo en ausencia de comorbilidades graves y contraindicaciones para el procedimiento

NIHSS

Motor inferior derecho: 3. No vence gravedad

Motor inferior izquierdo: 0. No claudica

Ataxia extremidades: 0. Ninguna

Sensibilidad: 0. Normal

Lenguaje (afasia): 0. Normal

Habla (disartria): 0. Normal

Extinción/Negligencia: 0. Ninguna

Pulse aquí para calcular

Puntuación NIHSS: 4

Puntuación MADRID-DIRECT: 1

Traslado a la Unidad de Ictus más cercana